

Sveučilište u Zagrebu
Fakultet strojarstva i brodogradnje

DIPLOMSKI RAD

Nino Horvat

Zagreb, 2015.

Sveučilište u Zagrebu
Fakultet strojarstva i brodogradnje

DIPLOMSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Igor Karšaj

Student:

Nino Horvat

Zagreb, 2015.

Izjavljujem da sam ovaj rad izradio samostalno koristeći stečena znanja tijekom studija i navedenu literaturu.

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr. sc. Igoru Karšaju, na pruženoj prilici i mogućnostima da naučim više, na korisnim savjetima i objašnjenjima te na razumijevanju i strpljenju prilikom izrade ovog rada.

Također bih se zahvalio asistentici Lani Virag, mag. ing. mech. na uloženom trudu i vremenu prilikom mog upoznavanja s tematikom te nesebičnoj pomoći i objašnjenjima tijekom izrade diplomskog rada.

Isto tako zahvalio bih se i ostalim profesorima i asistentima koji su mi svojim predanim radom pružili mogućnost da naučim više.

Posebno bih se zahvalio svojoj obitelji na bezrezervnoj podršci koju su mi pružili tijekom cijelom mog dosadašnjeg školovanja.

Nino Horvat



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET STROJARSTVA I BRODOGRADNJE



Središnje povjerenstvo za završne i diplomske ispite
Povjerenstvo za diplomske ispite studija strojarstva za smjerove:
procesno-energetski, konstrukcijski, brodostrojarški i inženjersko modeliranje i računalne simulacije

Sveučilište u Zagrebu Fakultet strojarstva i brodogradnje	
Datum	Prilog
Klasa:	
Ur.broj:	

DIPLOMSKI ZADATAK

Student: Nino Horvat

Mat. br.: 0035181360

Naslov rada na hrvatskom jeziku: **Implementacija teorije rasta i promjene strukture aorte u paket za konačne elemente**

Naslov rada na engleskom jeziku: **Numerical implementation of G&R theory in the finite element software**

Opis zadatka:

Stijenka aorte sastoji se od više slojeva od kojih svaki ima drugačiju raspodjelu stanica i međustaničnih proteina. Uobičajena je podjela stijenke na tri sloja: intima, medija i adventicija. Kako bi se numerički opisalo ponašanje aorte prilikom različitih kardiovaskularnih bolesti razvijen je model koji može opisati promjenu strukture i mase stijenke aorte (G&R). Model uzima u obzir mehaničke (opterećenje) i biokemijske (razgradnja strukturalno bitnih dijelova aorte) utjecaje. Pri modeliranju se koristi teorija smjesa i opisuje se ponašanje samo mehanički bitnih dijelova stijenke aorte. Maseni udjeli strukturalno bitnih dijelova aorte mijenjaju se s obzirom na položaj i tijekom vremena. U odnosu na dosadašnje 1D modele, implementacijom numeričkog modela rasta aorte unutar paketa za analizu konačnim elementima FEAP napravljeno je proširenje problema na opću 3D geometriju. Kako bi se dodatno povećala točnost tog numeričkog modela potrebno je:

1. u već postojeći kod ugraditi aktivni doprinos mišićnih stanica ukupnom naprezanju,
2. usporediti rezultate simulacija s postojećim rezultatima dobivenih pomoću semi-analitičkih metoda,
3. napraviti simulaciju složenije 3D geometrije te rezultate kontrolirati preko dostupnih eksperimentalnih podataka i opažanja.

U radu treba navesti korištenu literaturu i eventualno dobivenu pomoć.

Zadatak zadan:

24. rujna 2015.

Rok predaje rada:

26. studenog 2015.

Predviđeni datumi obrane:

2., 3. i 4. prosinca 2015.

Zadatak zadao:

Izv.prof.dr.sc. Igor Karšaj

Predsjednica Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Tanja Jurčević Lulić

SAŽETAK

Aorta je početna i najveća arterija u ljudskom tijelu koja kisikom bogatu krv iz srca odvodi u sve dijelove tijela. Stijenka aorte sastoji se od više slojeva; uobičajena podjela je na tri sloja: intimu, mediju i adventiciju. Svaki od tih slojeva ima drugačiju raspodjelu stanica i međustaničnih proteina. Pri numeričkom modeliranju aorte potrebno je opisati promjenu strukture i mase stijenke. Maseni udjeli strukturalno bitnih dijelova aorte mijenjaju se s obzirom na položaj i tijekom vremena. Razvijeni numerički model rasta i restrukturiranja aorte (G&R) uzima u obzir mehaničke utjecaje (opterećenje) te biokemijske utjecaje kao što su razgradnja strukturalno bitnih dijelova aorte te djelovanje aktivnih molekula. Pri modeliranju se opisuje ponašanje samo mehanički bitnih dijelova aorte te se koristi teorija spregnutih smjesa prema kojoj su konstituenti ograničeni na zajedničko gibanje, ali svaki od njih može posjedovati vlastito stanje naprezanja. U odnosu na dosadašnje 1D modele, implementacijom numeričkog modela aorte unutar paketa za analizu konačnim elementima napravljeno je proširenje problema na opću 3D geometriju. U sklopu ovog rada u postojeći kod programskog paketa FEAP, s ciljem dodatnog povećanja točnosti, ugrađen je aktivni doprinos mišićnih stanica ukupnom naprezanju. Analiziran je utjecaj dodatnog aktivnog dijela mišićnih stanica na promjenu geometrije te promjenu mase konstituenata stijenke. Dobiveni rezultati simulacija uspoređeni su s postojećim rezultatima dobivenim preko semi-analitičke metode u programskom paketu Matlab. Na kraju je napravljena simulacija složenije 3D geometrije u kojoj se pokušalo simulirati nastanak aneurizme abdominalne aorte.

SUMMARY

Aorta is the largest artery in human body; it transfers oxygen rich blood to the rest of the body. Aortic wall consist of three distinct layers: intima, media and adventitia. Each of these layers has different distribution of cells and intracellular proteins. In numerical modeling of aorta it is necessary to describe changes in wall mass and structure. Mass fractions of structurally important components change with regard to location, and over time. Developed numerical model of arterial growth and remodeling (G&R) takes into account mechanical load and biochemical effects such as degradation of structurally important components and influence of active molecules. Only mechanically important components of aorta are modeled using constraint mixture theory according to which components are bound to move together, however, each of them bear have different stress. Compared to the previous 1D models, implementation of the numerical model into a finite element software FEAP will allow use of the model on an arbitrary 3D geometry. In this thesis, active part of the smooth muscle cell is implemented in the FEAP software to improve accuracy of the numerical model. Analyses were made to determine influence of smooth muscle active part on changes in aortic geometry and components mass. Results were also compared with ones obtained by semi-analytical method in Matlab. In the end analysis of more complex 3D geometry was made in attempt to simulate abdominal aortic aneurysms formation.

SADRŽAJ

POPIS SLIKA.....	V
POPIS TABLICA	VIII
POPIS OZNAKA.....	IX
1. UVOD	1
1.1. Struktura stijenke aorte	1
1.1.1. Intima.....	2
1.1.2. Medija.....	2
1.1.3. Adventicija.....	3
1.2. Aneurizma abdominalne aorte	3
1.3. Cilj rada.....	6
2. NUMERIČKO MODELIRANJA AORTE.....	7
2.1. Razvoj numeričkih modeli rasta i promjene strukture arterije.....	7
2.2. Mehanika kontinuuma.....	8
2.2.1. Kinematika kontinuuma.....	8
2.2.2. Naprezanja	12
2.2.3. Konstitutivni model.....	13
2.3. Svojstva glavnih konstituenata.....	14
2.4. Trodimenzijski numerički model rasta i promjene strukture arterije (G&R)	18
2.4.1. Promjena mase	18
2.4.2. Kinematika.....	19
2.4.3. Kinetika G&R.....	22
2.4.4. Konstitutivne relacije i analiza naprezanja.....	24
2.4.5. Jednadžbe ravnoteže.....	27
3. USPOREDBA DVA MODELA AKTIVNOG NAPREZANJA	
MIŠIĆNIH STANICA	29
3.1. Prvi model aktivnog naprezanja mišićnih stanica	29
3.2. Drugi model aktivnog naprezanja mišićnih stanica	30
3.3. Usporedba prvog i drugog modela	31
4. IMPLEMENTACIJA AKTIVNOG DOPRINOSA MIŠIĆNIH STANICA	
U PAKET ZA KONAČNE ELEMENTE.....	37
4.1. Paket za konačne elemente FEAP	37
4.2. Implementacija aktivnog doprinosa mišićnih stanica	37

4.3. Model aorte u programskom paketu FEAP	40
4.4. Odabir vremenskog koraka i gustoće mreže	43
5. REZULTATI	49
5.1. Usporedba rezultata prije i poslije uvođenja aktivnog doprinosa mišićnih stanica ...	49
5.1.1. Slučaj povećanja tlaka.....	49
5.1.2. Slučaj smanjenja tlaka.....	52
5.1.3. Slučaj povećanja protoka	54
5.1.4. Slučaj smanjenja protoka	56
5.2. Utjecaj pojedinih parametara na ponašanje aorte.....	58
5.3. Utjecaj promjene protoka krvi na aortu	61
5.4. Utjecaj promjene krvnog tlaka na aortu	61
5.5. Analiza aneurizme abdominalne aorte	62
6. ZAKLJUČAK.....	65
LITERATURA	67

POPIS SLIKA

Slika 1.1. Arterijski krvožilni sustav [1] (lijevo) i aorta s naznačenim dijelovima (desno) [2]	1
Slika 1.2. Shematski prikaz glavnih komponenti zdrave elastične arterije koja se sastoji od tri sloja: intima, medija i adventicija [4]	2
Slika 1.3. Zdrava abdominalna aorta i AAA [8]	4
Slika 1.4. Skica i CT snimka tromba [10]	5
Slika 2.1. Shematski prikaz tijela u dvije konfiguracije s naznačenim vektorima položaja, pomaka i gradijenta deformiranja	9
Slika 2.2. Snimke glavnih konstituenata aorte dobivene pomoću elektronskog mikroskopa [22]	14
Slika 2.3. Krivulja napetosti u ovisnost o promjeni polumjera ilijačne arterije [5]	15
Slika 2.4. Dijagram Cauchyevog naprežanja u ovisnosti o istezanju u aksijalnom i cirkularnom smjeru za pojedine slojeve aorte [5]	16
Slika 2.5. Drugi Piola Kirchhoffov tenzor naprežanja u ovisnosti Greenovom tenzoru deformacija za različite dobne skupine (legenda se odnosi na omjer opterećivanja $T_{\theta\theta} = T_{LL}$) [23]	17
Slika 2.6. Shema konfiguracija konstituenata i mješavine tokom rasta i restrukturiranja arterije (G&R) [19]	20
Slika 3.1. Promjena aktivnog naprežanja mišićnih stanica prvog modela u ovisnosti o omjeru vazokonstriktora i vazodilatatora	31
Slika 3.2. Omjer aktivnog naprežanja mišićnih stanica novog modela i prethodnog modela .	33
Slika 3.3. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju protoka krvi od 10% za oba modela aktivnog naprežanja mišićnih stanica	34
Slika 3.4. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju krvnog tlaka od 50% za oba modela aktivnog naprežanja mišićnih stanica	35
Slika 4.1. Dijagram toka za određivanje aktivnog naprežanja mišićnih stanica	39
Slika 4.2. Geometrija proračunskog modela zajedno s rubnim uvjetima	40
Slika 4.3. Jednoslojni (lijevo) i troslojni (desno) model aorte u programskom paketu FEAP	41
Slika 4.4. Različite mreže konačnih elemenata (1, 2, 5, 10, 20 i 30 elemenata) korištene za ispitivanje konvergencije pomaka i naprežanja	43
Slika 4.5. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreža proračunskog modela	44

Slika 4.6. Radijalno, cirkularno i aksijalno naprezanje stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreže proračunskog modela u početnom trenutku (homeostaza)	44
Slika 4.7. Radijalno, cirkularno i aksijalno naprezanje stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreže proračunskog modela u drugom vremenskom koraku ..	45
Slika 4.8. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke pri povećanju protoka od 20% za proračunske modele s različitim vremenskim koracima ..	46
Slika 4.9. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke pri povećanju tlaka od 50% za proračunske modele s različitim vremenskim koracima.....	47
Slika 5.1. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje tlaka od 40% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	49
Slika 5.2. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje tlaka od 40% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	50
Slika 5.3. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje tlaka od 40% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	51
Slika 5.4. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje tlaka od 40% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	51
Slika 5.5. Promjene unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje tlaka od 20% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	52
Slika 5.6. Promjene unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje tlaka od 20% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	52
Slika 5.7. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenje tlaka od 20% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	53
Slika 5.8. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenje tlaka od 20% s isključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	53
Slika 5.9. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje protoka od 30% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	54

Slika 5.10. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje protoka od 30% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica	54
Slika 5.11. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje protoka od 30% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	55
Slika 5.12. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje protoka od 30% s isključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	55
Slika 5.13. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje protoka od 20% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.....	56
Slika 5.14. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje protoka od 20% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica	56
Slika 5.15. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenju protoka od 20% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica	57
Slika 5.16. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenju protoka od 20% s isključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica.....	57
Slika 5.17. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju tlaka od 50% za različite parametre K_c ($K_\sigma = 1$).....	58
Slika 5.18. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju tlaka od 50% za različite parametre K_σ ($K_c = 1$)	59
Slika 5.19. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju protoka od 20% za različite parametre K_c ($K_\sigma = 1$).....	60
Slika 5.20. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju protoka od 20% za različite parametre K_σ ($K_c = 1$)	60
Slika 5.21. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte tokom vremena za različite promjene protoka krvi	61
Slika 5.22. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte tokom vremena za različite promjene tlaka krvi.....	62
Slika 5.23. Korištena mreža za simulaciju rasta aneurizme (lijevo) i radijalni pomaci u drugom koraku simulacije aneurizme (desno)	63
Slika 5.25. Promjena vanjskog promjera aneurizme po z osi za različite vremenske trenutke	64

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Prosječni postotni volumni udio glavnih konstituenata u navedena tri sloja za staru aortu [6]	3
Tablica 4.1. Parametri korišteni pri modeliranju jednoslojnog i troslojnog modela	41
Tablica 4.2. Korišteni parametri glavnih konstituenata arterije	42

POPIS OZNAKA

Latinične

Oznaka	Jedinica	Opis
b	-	lijevi Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti
c_1	MPa	konstanta materijala
c_2^c	MPa	parametar kolagena
c_3^c	-	parametar kolagena
c_2^{SMC}	MPa	parametar mišićnih stanica
c_3^{SMC}	-	parametar mišićnih stanica
C	-	omjer vazokonstriktora i vazodilatatora
C_{\min}	-	omjer vazokonstriktora i vazodilatatora na unutarnjem polumjeru stijenke
C_{\max}	-	omjer vazokonstriktora i vazodilatatora na vanjskom polumjeru stijenke
C_B	-	bazalni omjer vazokonstriktora i vazodilatatora
C	-	desni Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti
$\mathbf{C}_{n(\tau)}^k$	-	desni Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti konstituenta k proizvedenog u trenutku τ
e	-	Almansijev tenzor deformacije
E	-	Greenov tenzor deformacije
F	-	gradijent deformiranja
\mathbf{F}_0^τ	-	gradijent deformiranja smjese od početnog do trenutka τ
$\mathbf{F}_{n(\tau)}^k$	-	gradijent deformiranja konstituenta k proizvedenog u trenutku τ
f_{akt}	MPa	iznos aktivnog naprezanja mišićnih stanica
G^e	-	predistezanje elastina
G^k	-	predistezanje vlakna
\mathbf{G}^k	-	početni gradijent deformiranja novostvorenog konstituenta k
I	-	jedinični tenzor

I_4	-	četvrta invarijanta Cauchy-Greenovog tenzora
\mathbf{J}	-	Jakobij
K	-	stupanj nelinearnosti funkcije predistezanja elastina
K^{akt}	dan ⁻¹	parametar za adaptaciju aktivnog istezanja
K_d	-	parametar nelinearnosti funkcije
K^k	dan ⁻¹	parametar brzine razgradnje
K_h^k	dan ⁻¹	homeostatska vrijednost parametra brzine razgradnje
K_C^k	-	parametar za opisivanje utjecaja promjene koncentracije aktivnih molekula na produkciju mase
K_σ^k	MPa ⁻¹	parametar za opisivanje utjecaja promjene naprezanja u stijenci na produkciju mase
\bar{m}^k	kg (m s) ⁻¹	brzina promjene mase
m_B^k	kg (m s) ⁻¹	bazalna brzina produkcije mase konstituenta k
\mathbf{m}^k	-	vektor smjera vlakna k
M	kg/m	ukupna masa
M^k	kg/m	masa konstituenta
\mathbf{M}	-	vektor smjera
\mathbf{n}	-	vektor normale u trenutnoj konfiguraciji
\mathbf{N}	-	vektor normale u referentnoj konfiguraciji
p	MPa	Lagrangeov multiplikator
P_h	MPa	homeostatski tlak
\mathbf{P}	MPa	prvi Piola-Kirchhoffov tenzor naprezanja
q^k	-	funkcija opstanka konstituenta k
Q^k	-	funkcija opstanka konstituenta k od početnog vremena
Q	m ³ s ⁻¹	protok krvi
r	mm	polumjer
r_i	mm	unutarnji polumjer stijenke
r_o	mm	vanjski polumjer stijenke
\mathbf{R}	-	tenzor zakreta
s	dan	trenutno vrijeme
\mathbf{S}	MPa	drugi Piola-Kirchhoffov tenzor naprezanja

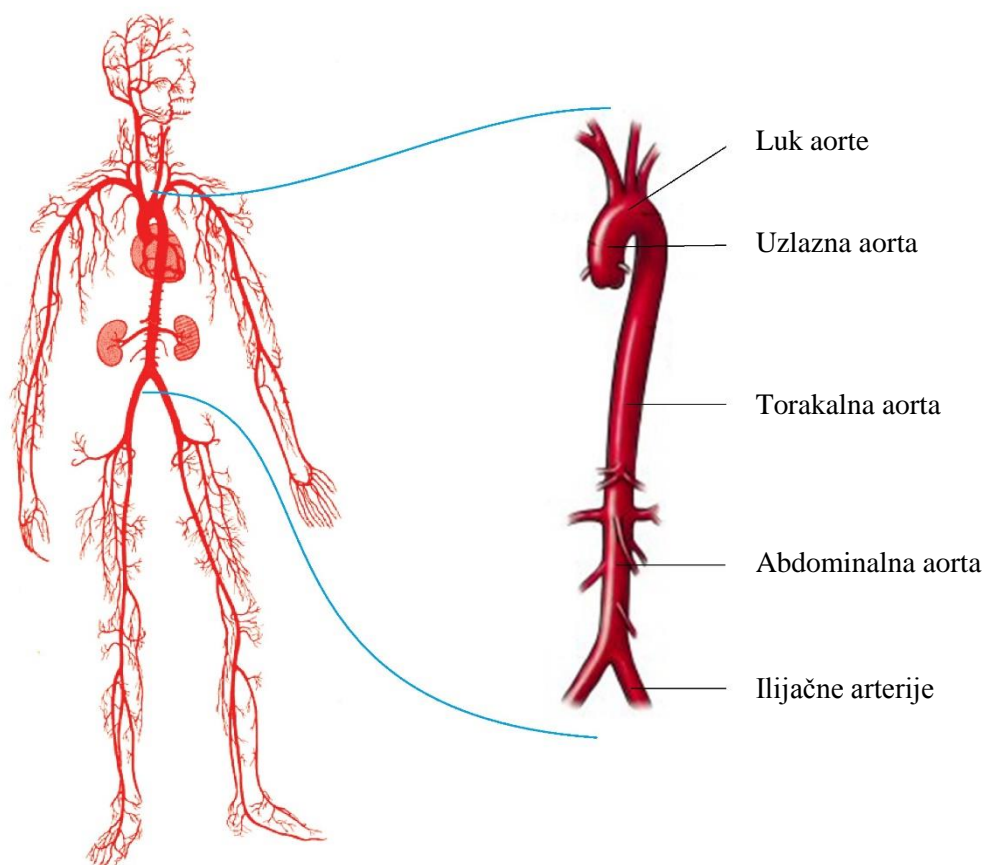
t	dan	varijabla diskretiziranog vremena
\mathbf{t}	MPa	Chauchyjev vektor naprezanja
\mathbf{T}	MPa	prvi Piola-Kirchhoffov vektor naprezanja
T_{\max}	MPa	maksimalno generirano naprezanje mišićnih stanica
\mathbf{u}	mm	vektor pomaka
\mathbf{u}^m	-	jedinični vektor smjera mišićnog vlakna
\mathbf{U}	-	desni tenzor izduženja
V	mm ³	volumen
\mathbf{V}	-	lijevi tenzor izduženja
W	MPa	funkcija energije deformiranja
W^k	MPa	energija deformiranja konstituenta k
\mathbf{x}	mm	vektor položaja u trenutnoj konfiguraciji β_t
\mathbf{X}	mm	vektor položaja u referentnoj konfiguraciji β_0

Grčke

Oznaka	Jedinica	Opis
ζ^k	-	omjer naprezanja vlakna u odnosu na homeostatsko naprezanje
Δt	dan	vremenski korak
ε	-	tenzor malih deformacija
ϕ^k	-	maseni udio konstituenta k
λ	-	izduženje
λ_0	-	istezanje pri kojem je aktivno naprezanje jednako 0
λ_M	-	istezanje pri kojem je aktivno naprezanje najveće
$\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}$	-	omjer aktivnog istezanja mišićnog vlakna
λ^A	-	aktivno izduženje mišićnog vlakna
λ^{akt}	-	izduženje mišićnog vlakna
λ^{SMC}	-	izduženje mišićnog vlakna
μ	Pa s	dinamička viskoznost krvi
ρ	kg m ⁻³	gustoća
σ	MPa	Cauchyovo naprezanje
σ^{active}	MPa	iznos aktivnog naprezanja mišićnih stanica
σ_{akt}	MPa	aktivno naprezanje mišićnih stanica
τ	dan	varijabla vremena
τ_w	MPa	posmično naprezanje na stijenci lumena
τ_w^h	MPa	homeostatsko posmično naprezanje na stijenci lumena

1. UVOD

Kardiovaskularni sustav je sustav organa koji omogućuje krvi da cirkulira, prenosi hranjive tvari, kisik, ugljični dioksid, hormone i krvne stanice do svih dijelova tijela. Sustav čine srce, krvne žile i prosječno pet litara krvi. Krvne žile obično dijelimo na niskotlačne vene i visokotlačne arterije. Arterije (prikazane na slici 1.1. lijevo) odvođaju krv bogatu kisikom direktno iz srca do svih dijelova tijela, dok vene služe za transport krvi s malo kisika do srca. Aorta je najveća arterija, a proteže se sve do abdomena gdje se račva na dvije ilijačne arterije. Uobičajena je podjela aorte na: uzlaznu aortu, luk aorte i silaznu aortu, koja se dodatno može podijeliti na torakalnu (prsnu) aortu koja se nalazi iznad ošita i abdominalnu (trbušnu) aortu koja se nalazi ispod ošita [1], kao što je prikazano na slici 1.1. desno.

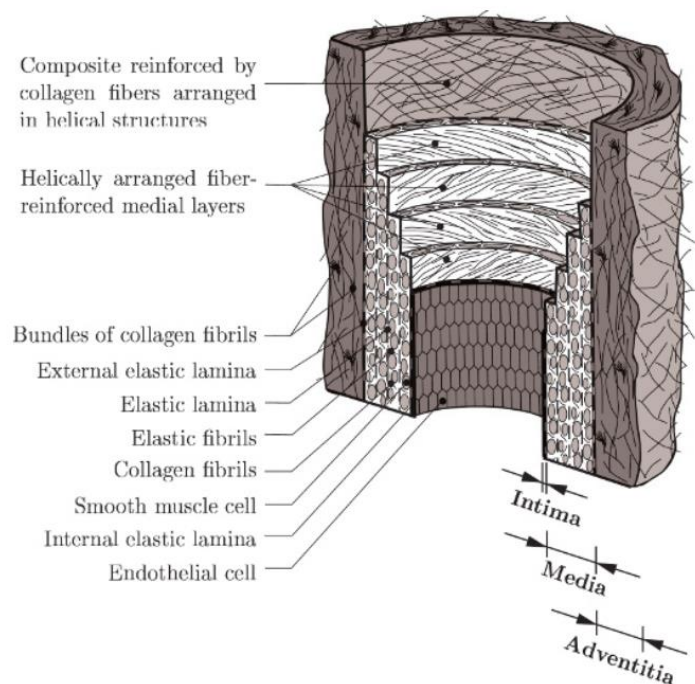


Slika 1.1. Arterijski krvožilni sustav [1] (lijevo) i aorta s naznačenim dijelovima (desno) [2]

1.1. Struktura stijenke aorte

Arterije se ugrubo mogu podijeliti na dva tipa: elastične i mišićne. Elastične arterije imaju relativno velik promjer i nalaze se blizu srca, dok se mišićne arterije nalaze većinom na periferiji. Stijenka zdrave elastične arterije pa tako i aorte sastoji se od tri glavna sloja: intime

(unutarnjeg sloja), medije (srednjeg sloja) i adventicije (vanjskog sloja). Navedeni slojevi shematski su prikazani na slici 1.2. [1]



Slika 1.2. Shematski prikaz glavni komponenti zdrave elastične arterije koja se sastoji od tri sloja: intima, medija i adventicija [4]

1.1.1. Intima

Intima je unutarnji sloj stijenke arterije koji je preko endotelnih stanica u direktnom doticaju s krvi. Intima se sastoji od sloja endotelnih stanica i podendotelnog sloja različite debljine (ovisno o položaju arterije u tijelu, starosti i bolesti) sačinjenog većim dijelom od kolagenih vlakana raspršene orijentacije. Endotelne stanice „osjećaju“ promjenu posmičnih naprezanja na stijenci aorte uzrokovane promjenom protoka ili tlaka i sukladno tome izlučuju vazokonstriktore (dušikov oksid) ili vazodilatatore (endotelin-1) koji redom stimuliraju stezanje odnosno proširenje krvne žile kako bi se održali homeostatski uvjeti zdrave aorte. Sloj endotelnih stanica također ima funkciju polupropusne barijere koja kontrolira izmjenu tvari između krvi i stijenke arterije. Za razliku od endotelnog sloja koji nije mehanički bitan, podendotelni sloj može prenijeti dio opterećenja stijenke i tijekom vremena se može zadebljati kako bi zadržao homeostatsku vrijednost naprezanja. [3], [5],

1.1.2. Medija

Medija je srednji i najveći sloj stijenke arterije koji se sastoji od kompleksne trodimenzionalne mreže mišićnih stanica (*eng. smooth muscle cells*, SMC), elastina i

kolagenih vlakana [5]. Medija je od intime odvojena unutarnjom elastičnom opnom, a od adventicije vanjskom elastičnom opnom. Medijalni sloj najvećim je dijelom zaslužan za mehaničku čvrstoću stijenke u aksijalnom i cirkularnom smjeru uzrokovanu takvom orijentacijom kolagenih vlakana. Mišićne stanice orijentirane su u cirkularnom smjeru i svojom kontrakcijom i opuštanjem omogućuju suženje i proširenje kako medijalnog sloja tako i cijele arterije u svrhu regulacije krvnog tlaka i protoka.

1.1.3. Adventicija

Adventicija je vanjski sloj stijenke arterije koji je najudaljeniji od lumena, tj. površine kroz koju struji krv. Adventicija se sastoji od fibroblasta, fibrocita i mreže spiralno orijentiranih kolagenih vlakana. U adventiciji se također nalaze živčana tkiva i sustav malih krvnih žila zvanih *vasa vasorum* koje s kisikom i hranjivim tvarima opskrbljuju vanjske dijelove stijenke arterije do kojih ne može prodrijeti krv iz lumena.

Tablica 1.1. Prosječni postotni volumni udio glavnih konstituenata u navedena tri sloja za staru aortu [6]

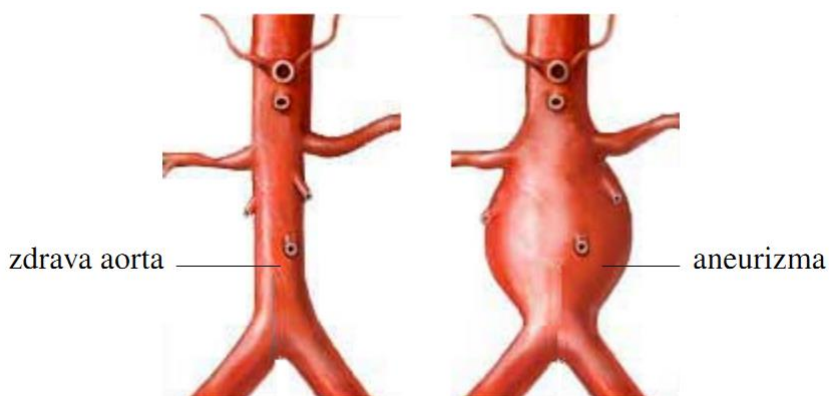
	Volumni udio	Elastin	Kolagen	SMC
Intima	16	0	100	0
Medija	52	37	19	44
Adventicija	32	25	75	0
Ukupno	100	27	50	23

Svaki od slojeva ima različiti udio glavnih konstituenata: kolagena, elastina i glatkih mišićnih stanica. Tablica 1. prikazuje prosječni udio konstituenata u navedenim trima slojevima. Može se primijetiti da medija zauzima najveći volumni udio stijenke. Od navedenih glavnih konstituenta intima sadrži samo kolagen, a glatke mišićne stanice nalaze se jedino u mediji.

1.2. Aneurizma abdominalne aorte

Aneurizma aorte je proširenje dijela aorte s tendencijom daljnjeg širenja i puknuća. Stupanj proširenja aorte potreban da bi se proširenje smatralo aneurizmom nije striktno definiran. Obično se definira kao infrarenalna aorta s promjerom većim od 30 mm ili kao 50 %-tno proširenje dijela aorte u odnosu na neki bliski presjek. Aneurizma abdominalne aorte

(AAA) je kronični degenerativni poremećaj koji dovodi do trajnog i nepovratnog lokalnog proširenja aorte. AAA čine oko tri četvrtine svih aneurizmi aorte i pojavljuje se kod 3-9% muškaraca starijih od 50 godina. Kod žena pojavljuje se otprilike pet puta rjeđe. Slika 1.3. prikazuje abdominalnu aortu s aneurizmom u usporedbi s zdravom aortom [7].



Slika 1.3. Zdrava abdominalna aorta i AAA [8]

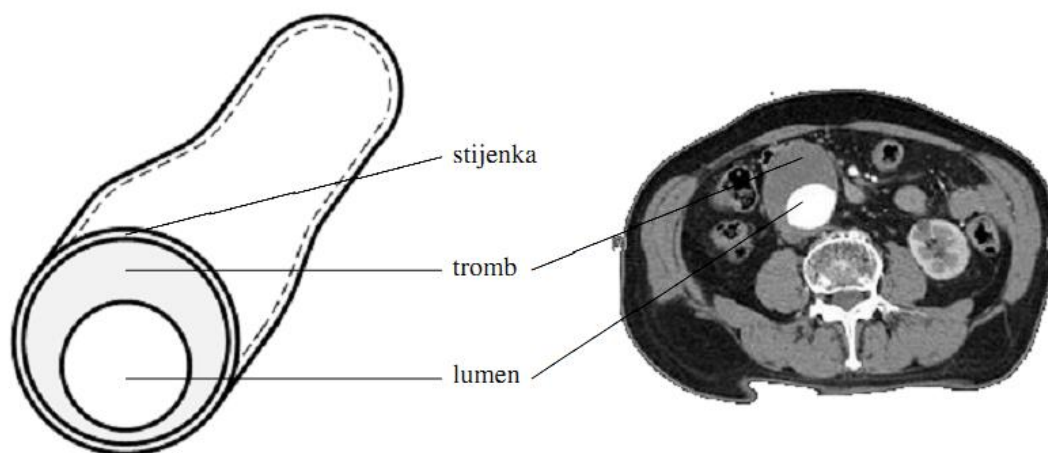
Sam proces nastanka AAA nije do kraja poznat, međutim poznati su rizični faktori kao što su muški spol, starost, pušenje, hipertenzija, plućne bolesti i bolesti krvožilnog sustava. U posljednja dva desetljeća broj slučajeva aneurizmi u svijetu se znatno povećao, 52% kod muškaraca i 28% kod žena, djelomično zbog većeg broja aneurizmi uslijed duže životne dobi i starenja stanovništva te povećanog broja pušača, a djelomično zbog napretka dijagnostičkih uređaja. AAA je asimptomatska bolest i u većini slučajeva otkriva se slučajno, sve dok ne dođe do komplikacija kao što su disekcija, ruptura ili embolizacija, koje često dovode do smrti i često se krivo dijagnosticiraju kao infarkt. Ruptura aneurizme abdominalne aorte je četrnaesti najčešći uzrok smrti u Sjedinjenim Američkim Državama, deseti kod muškaraca. [9]

Stvaranje aneurizme povezano je s upalom stijenke aorte, povećanim stvaranjem proteinaza te razgradnjom izgradnih tkivnih proteina. Upalne stanice koje sadrže razgradne enzime uzrokuju povećanu razgradnju elastina što dovodi do promjena u mehaničkim svojstvima i samim time do proširenja aorte. Iako početni događaji odgovorni za infiltraciju upalnih stanica u medijalni sloj nisu poznati, smatra se da su uzrok signali glatkih mišićnih stanica kao odgovor na promjenu hemodinamike [10].

Liječenje AAA svodi se na operativni zahvat, a trenutno jedini kriteriji su maksimalni promjer veći od 5-5,5 cm ili brzina rasta veća od 1 cm godišnje. Taj je podatak poznat jedinoako postoji više uzastopnih mjerenja pomoću kojih bi se utvrdila brzina rasta. Iako je rizik od rupture zasigurno povezan s veličinom aneurizme, korištenje samo tog pokazatelja

može dovesti do nepotrebnih operativnih zahvata u slučaju velikih i stabilnih aneurizmi, ali isto tako može i isključiti neke potrebne (aneurizme promjera manjeg od 5 cm kod kojih je došlo do rupture). Kako se aneurizme obično javljaju kod osoba starije životne dobi, rizik od operacije često je veći od rizika rupture same aneurizme pa je u svakom slučaju poželjno izbjeći nepotrebne operativne zahvate.

Oko 80% AAA sadrži intraluminalni tromb (ILT) koji preuzima dio opterećenja i time smanjuje naprezanja unutar stijenke aorte, ali istovremeno ju i oslabljuje. ILT je trodimenzionalna fibrinska struktura povezana s krvnim stanicama, krvnim pločicama i staničnim debrisom. Fibrin je bjelančevina koja nastaje iz fibrinogena pod utjecajem trombina u procesu zgrušavanja krvi i čini temelj krvnog ugruška, jer fibrinska vlakna stvaraju mrežu u koju su uključena crvena krvna tjelešca. Jedna od teorija smatra da ILT nastaje uslijed poremećene hemodinamike, odnosno uslijed stvaranja vrtloga zbog kojih nastaju područja s visokim posmičnim naprezanjima u lumenu pogodnim za aktivaciju trombocita te područja s niskim posmičnim naprezanjima na stijenci aorte gdje je omogućeno skupljanje aktiviranih trombocita na oštećenim endotelnim stanicama [10].



Slika 1.4. Skica i CT snimka tromba [10]

1.3. Cilj rada

Na temelju dostupne literature proučit će se teorija rasta i promjene strukture aorte (G&R) te postojeći numerički model koji opisuje ponašanje aorte. Numerički model uzima u obzir mehaničke (opterećenje) i biokemijske (razgradnja strukturalnih dijelova aorte) utjecaje te koristi teoriju smjesa kako bi opisao ponašanje samo mehanički bitnih dijelova stijenke aorte. U odnosu na dosadašnje 1D modele koji se mogu riješiti pomoću semi-analitičkih metoda, implementacijom numeričkog modela rasta i rekonstruiranja aorte u paket za analizu konačnim elementima FEAP nastoji se postići proširenje problema na opću 3D geometriju. Navedeni model rasta i rekonstruiranja (G&R) većim dijelom implementiran je u programski paket FEAP, a u sklopu ovog diplomskog rada u već postojeći kod koji opisuje pasivno ponašanje aorte, ugradit će se aktivni doprinos mišićnih stanica ukupnom naprezanju kako bi se dodatno povećala točnost modela. Razmotrit će se dva različita modela aktivnog naprezanja mišićnih vlakana i odabrat će se jedan koji će se ugraditi u računalni kod. Rezultati analiza dobiveni s ugrađenim modelom aktivnog naprezanja usporedit će se s onima prethodnog modela. S novim numeričkim modelom analizirat će se različiti slučajevi varijacije parametara (promjena krvnog tlaka, promjena protoka krvi, promjena parametara mišićnih stanica) kako bi se odredio odaziv aorte te utjecaj pojedinih parametara. Dobiveni rezultati analiza usporedit će se s onima dobivenim pomoću semi-analitičkih metoda u programskom paketu Matlab. Na kraju će se napraviti analiza nastanka i povećanja aneurizme abdominalne aorte, a dobiveni rezultati će se zbog nepostojanja ekvivalentnih semi-analitičkih rezultata usporediti preko dostupnih eksperimentalnih podataka i opažanja.

2. NUMERIČKO MODELIRANJA AORTE

2.1. Razvoj numeričkih modeli rasta i promjene strukture arterije

Zbog vrlo složene unutarnje građe arterije, numeričko modeliranje rasta i promjene strukture arterije vrlo je kompleksno. To se odnosi na vrlo složenu kompozitnu strukturu, aktivna naprezanja glatkih mišićnih stanica kao i nelinearno, anizotropno, pseudoelastično ponašanje pri velikim deformacijama [11]. Rodriguez i suradnici [12] su prvi opisali mehanizam rasta i promjene strukture mekih tkiva te razvili model nazvan kinematski rast (*kinematic growth*) koji su kasnije Rachev [13] te Taber i Eggers [14] primijenili za opisivanje adaptacije krvnih žila na promjene krvnog tlaka i protoka.

Humphrey i Rajagopal [11] pokazali su da se kinematski pristup fokusira na posljedice rasta i promjene strukture (G&R) pri čemu ne razmatra uzroke istog. Stoga predlažu drugi pristup koji se temelji na promjenama masa pojedinih konstituenata i izvanstanične matrice kao posljedica promjene mehaničkih i biokemijski podražaja. Predlažu teoriju spregnutih smjesa (*constrained mixture theory*) prema kojoj postoji više različitih konstituenata stvorenih u različito vrijeme i različitih prirodnih konfiguracija, ali spojenih u jednu cjelinu (*in vivo* arteriju). U takvoj konfiguraciji sudionici ili konstituenti su međusobno spojeni i zajedno se pomiču, međutim svaki od njih može posjedovati vlastito stanje naprezanja.

Daljnji radovi temeljeni na teoriji spregnutih smjesa prošireni su za membranske modele arterija i aneurizmi [15]–[17]. Iako su ovi modeli limitirani na membransko stanje naprezanja, mogu dati uvid u mehanizme rasta i promjene strukture tj. rast i promjena strukture ovise o naprezanju te koncentraciji vazodilatatora i vazokonstriktora. Iako takve 2D teorije mogu dati bitne informacije o rastu aneurizme, zbog ograničenja membranske teorije računaju uprosječno membransko naprezanje te ne mogu opisivati radijalne promjene, veoma bitne kod rasta i promjene struktura arterija.

Karšaj i suradnici [19] razvili su trodimenzijski numerički model, koristeći mehaniku kontinuuma, koji može opisati promjenu geometrije, strukture stijenke i materijalne parametre za određenu promjenu u toku ili tlaku krvi. U kasnijem radu su Karšaj i Humphrey [20] proširili model tako da uzima u obzir i slojevitost strukturu aorte. U sklopu ovog rada za analizu abdominalne aorte koristit će se navedeni model pa će u radu biti detaljno opisan. Model je izveden koristeći mehaniku kontinuuma pa je prije opisa samog modela, radi lakšeg praćenja i razumijevanja, dan kratki uvod u mehaniku kontinuuma i korištene veličine.

2.2. Mehanika kontinuuma

Mehanika kontinuuma je dio mehanike koji proučava makroskopsko gibanje čvrstih, tekućih i plinovitih tijela. Ne razmatra diskretnu, atomsku strukturu tvari nego uvodi pojam neprekidne sredine ili materijalnog kontinuuma. Prema tom pristupu pretpostavlja se da tvar neprekidno i potpuno ispunjava prostor koji zauzima tijelo. Pojam kontinuuma dopušta da se definiraju naprezanje, deformacija i ostale veličine u geometrijskoj točki bez volumena pomoću limesa na sličan način kako se uvodi pojam derivacije u infinitezimalnom računu. Mehanika kontinuuma radi s fizikalnim veličinama koje ne ovise o izboru koordinatnog sustava, ali koje se najlakše opisuju pomoću komponenata u određenom koordinatnom sustavu. Zakoni mehanike kontinuuma opisuju se tenzorskim jednadžbama koje vrijede u svim koordinatnim sustavima.

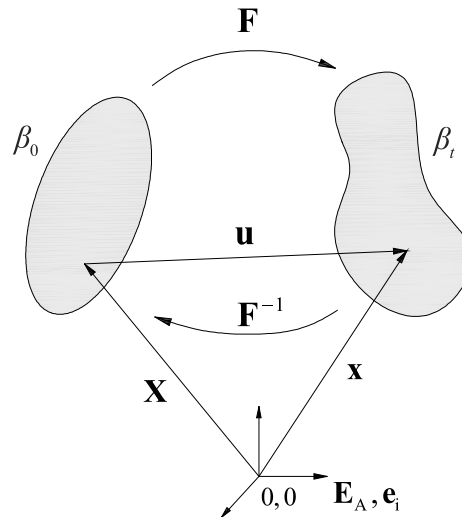
Mehanika kontinuuma sastoji se od općeg dijela u kojemu se uvode zajednički pojmovi i definicije te se izvode zakoni koji vrijede za sve vrste materijala, odnosno kontinuuma. Taj opći dio se obično dijeli na tri dijela. Prvi dio obuhvaća kinematiku kontinuuma u kojoj se uvode geometrijski pojmovi i vrijeme te se opisuje gibanje tijela pomoću veličina kao što su: pomak, brzina, ubrzanje, deformacija, brzina deformacije, gradijent deformiranja itd. Drugi dio obrađuje pojmove kao što su: sila, masa, gustoća i naprezanje. U trećem dijelu obrađuju se opći fizikalni principi kao što su: zakon održanja mase, zakon količine gibanja, zakon momenta količine gibanja, prvi i drugi zakon termodinamike te princip virtualnih radova.

Nakon općeg dijela slijedi podjela mehanike kontinuuma na fluide i čvrsta tijela. Fluidi se dalje dijele na kapljevine i plinove, a čvrsta tijela na elastična, plastična, viskoelastična i viskoplastična tijela. Za svako od tih područja dalje se uvode veličine specifične za to područje te se izvode specijalni oblici općih zakona mehanike kontinuuma. [21]

2.2.1. Kinematika kontinuuma

Kinematika je dio mehanike koji proučava gibanje tijela ne vodeći računa o uzrocima gibanja, tj. o silama. U kontekstu mehanike kontinuuma, kinematika ne razmatra samo gibanje tijela u vidu brzine i akceleracije gibanja njegovih čestica, već razmatra i kako se položaj čestica u tijelu mijenja u odnosu na referentnu konfiguraciju. Tijelo je definirano kao skup čestica, a konfiguracija tijela označava položaj svih čestica u tijelu za određeni trenutak t . Prema tom principu gibanje se može definirati kao skup promjena konfiguracija u vremenu.

Na slici 2.1. shematski je prikazano tijelo u dvije konfiguracije. S vektorom položaja \mathbf{X} označen je položaj proizvoljne čestice u referentnoj konfiguraciji β_0 u trenutku $t = 0$, a s vektorom položaja \mathbf{x} označen je položaj te iste čestice u konfiguraciji β_t za trenutak t . Iako je u većini slučajeva za referentnu konfiguraciju uzeta neopterećena i nedeformirana konfiguracija, u slučaju analize arterije za referentnu konfiguraciju se uzima *in vivo* konfiguracija koja je opterećena s unutarnjim tlakom krvi.



Slika 2.1. Shematski prikaz tijela u dvije konfiguracije s naznačenim vektorima položaja, pomaka i gradijenta deformiranja

Vektori \mathbf{X} i \mathbf{x} obično se definiraju u zasebnim koordinatnim sustavima, $\{O; \mathbf{E}_A\}$ i $\{o; \mathbf{e}_i\}$.

Prema tome vektori položaja mogu se zapisati kao

$$\mathbf{X} = X_A \mathbf{E}_A \quad \text{i} \quad (2.1)$$

$$\mathbf{x} = x_i \mathbf{e}_i, \quad (2.2)$$

gdje se sumacija provodi po indeksima $A = 1, 2, 3$ i $i = 1, 2, 3$. Bez gubitka generalnosti uzeto je da se ishodišta koordinatnih sustava poklapaju kao što je prikazano na slici 2.1.

Vektor pomaka \mathbf{u} za svaku materijalnu česticu može se definirati kao:

$$\mathbf{u} = \mathbf{x} - \mathbf{X}. \quad (2.3)$$

Postoji više pristupa kinematike kontinuuma, a dva najznačajnija su Lagrangeov pristup koji prati gibanje jedne čestice i opisuje ga u referentnoj konfiguraciji preko varijabli (\mathbf{X}, t) te Eulerov pristup koji promatra određeni dio prostora i gleda kako čestice prolaze kroz taj

prostor, a gibanje opisuje preko varijabli (\mathbf{x}, t) . Lagrangeov je pristup koristan prije svega kod elastičnih tijela, a Eulerov kod fluida. Kako se ovdje fokusiramo na kvazi-elastično ponašanje mekih bioloških tkiva koristit će se Lagrangeov pristup.

Položaj čestice u trenutku t je zadan kao

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t), \quad (2.4)$$

a pomak kao

$$\mathbf{u}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{x}(\mathbf{x}, t) - \mathbf{X}. \quad (2.5)$$

Deformiranje materijalnog tijela može se opisati pomoću četiri vrste tenzora: tenzora gradijenta deformiranja, tenzora gradijenta pomaka, tenzora deformiranosti i tenzora deformacije.

Ako promotrimo elementarnu materijalnu dužinu $d\mathbf{X}$ u referentnoj konfiguraciji β_0 i $d\mathbf{x}$ u β_t konfiguraciji, možemo zapisati vezu između njih kao

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F}d\mathbf{X}, \quad (2.6)$$

gdje je \mathbf{F} tenzor drugog reda koji opisuje tu transformaciju i nazvan je gradijent deformiranja. \mathbf{F} se pokazao kao fundamentalna veličina u mjerenju deformacija iz kojih će slijediti mjere za površinu, volumen, deformaciju itd. Kako se može zapisati relacija

$$d\mathbf{x} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} d\mathbf{X}, \quad (2.7)$$

gradijent deformiranja u Kartezijevom sustavu jednak je

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \frac{\partial x_i}{\partial X_A} \mathbf{e}_i \otimes \mathbf{E}_A = F_{iA} = \frac{\partial x_i}{\partial X_A}. \quad (2.8)$$

Ako se gornji izraz raspiše po $i = 1, 2, 3$ te $A = 1, 2, 3$ dobiva se izraz

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial X_1} & \frac{\partial x_1}{\partial X_2} & \frac{\partial x_1}{\partial X_3} \\ \frac{\partial x_2}{\partial X_1} & \frac{\partial x_2}{\partial X_2} & \frac{\partial x_2}{\partial X_3} \\ \frac{\partial x_3}{\partial X_1} & \frac{\partial x_3}{\partial X_2} & \frac{\partial x_3}{\partial X_3} \end{bmatrix}. \quad (2.9)$$

U cilindričnim koordinatama, koje se koriste u opisivanju kinematike arterije, gradijent deformiranja glasi

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial R} & \frac{1}{R} \frac{\partial r}{\partial \Theta} & \frac{\partial r}{\partial Z} \\ r \frac{\partial \theta}{\partial R} & \frac{r}{R} \frac{\partial \theta}{\partial \Theta} & r \frac{\partial \theta}{\partial Z} \\ \frac{\partial z}{\partial R} & \frac{1}{R} \frac{\partial z}{\partial \Theta} & \frac{\partial z}{\partial Z} \end{bmatrix}. \quad (2.10)$$

Gradijent deformiranja je takozvani *two-point* tenzor jer je zadan u dva koordinatna sustava, tj. povezuje referentnu konfiguraciju β_0 i trenutnu konfiguraciju β_t .

Polarnom dekompozicijom može se rastaviti na:

$$\mathbf{F} = \mathbf{R}\mathbf{U} = \mathbf{V}\mathbf{R}, \quad (2.11)$$

gdje je \mathbf{R} tenzor zakreta i opisuje gibanje krutog tijela, a \mathbf{U} i \mathbf{V} su redom desni i lijevi tenzor izduženja. \mathbf{U} je zadan u referentnoj konfiguraciji β_0 , \mathbf{V} u trenutnoj konfiguraciji β_t , a \mathbf{R} je *two-point* tenzor. Njihov dijadni zapis je

$$\mathbf{R} = R_{iA} e_i \otimes E_A, \quad (2.12)$$

$$\mathbf{U} = U_{AB} E_A \otimes E_B, \quad (2.13)$$

$$\mathbf{V} = V_{ij} e_i \otimes e_j. \quad (2.14)$$

Zbog svoje dvojne konfiguracije (*two-point* tenzor) \mathbf{F} nije najpogodnija veličina za opisivanje deformacija. Zbog toga su definirani desni Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti koji je jednak

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} = \mathbf{U}^2 \quad (2.15)$$

i lijevi Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti koji je jednak

$$\mathbf{b} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} = \mathbf{V}^2. \quad (2.16)$$

\mathbf{C} i \mathbf{b} su simetrični tenzori koji su neovisni o gibanju krutog tijela pri čemu se \mathbf{C} odnosi na referentnu konfiguraciju β_0 , a \mathbf{b} na trenutnu β_t . Kad nema gibanja tada je $\mathbf{F} = \mathbf{I}$, gdje je \mathbf{I} jedinični tenzor, a samim time je $\mathbf{C} = \mathbf{I}$ te $\mathbf{b} = \mathbf{I}$. Zbog toga je korisno definirati tenzore deformacije

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) \quad \text{te} \quad (2.17)$$

$$\mathbf{e} = \frac{1}{2}(\mathbf{I} - \mathbf{B}^{-1}), \quad (2.18)$$

koji su jednaki $\mathbf{0}$ kad nema deformacije. \mathbf{E} je Greenov ili Lagrangeov, a \mathbf{e} Almansi-jev ili Eulerov tenzor deformacije. U slučaju malih rotacija i malih deformacija moguće je definirati tenzor malih deformacija $\boldsymbol{\varepsilon}$ koji je jednak

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{2}(\mathbf{F} + \mathbf{F}^T) - \mathbf{I}. \quad (2.19)$$

Ako se tenzor deformiranosti \mathbf{C} projicira u smjeru jediničnog vektora \mathbf{M} dobije se kvadrat izduženja λ koji je jednak

$$\lambda^2 = \left(\frac{ds}{dS} \right)^2 = \mathbf{MCM} = \mathbf{MF}^T \mathbf{FM}. \quad (2.20)$$

Ova relacija često je korištena u analizi arterija jer omogućuje izračunavanje izduženja vlakna za poznati gradijent deformiranja i smjer vlakna.

2.2.2. Naprezanja

U mehanici kontinuuma definirano je nekoliko tenzora koji opisuju naprezanje. Tenzor $\boldsymbol{\sigma}$ je Cauchyjevo naprezanje i on opisuje stvarno naprezanje u trenutnoj konfiguraciji

$$\boldsymbol{\sigma} = \sigma_{ij} \mathbf{e}_i \otimes \mathbf{e}_j. \quad (2.21)$$

Preko Cauchyjevog teorema moguće je povezati vektor naprezanja i normalu na površinu na kojoj djeluje vektor naprezanja

$$\mathbf{t} = \boldsymbol{\sigma}^T \mathbf{n}. \quad (2.22)$$

Prvi Piola-Kirchhoffov tenzor naprezanja \mathbf{P} definiran je preko sila u trenutnoj konfiguraciji i površina u referentnoj konfiguraciji. Prvi Piola-Kirchhoffov vektor naprezanja \mathbf{T} jednak je

$$\mathbf{T} = \mathbf{P}^T \mathbf{N}, \quad (2.23)$$

gdje je \mathbf{N} normala na površinu u referentnoj konfiguraciji. \mathbf{P} je često korištena veličina kod eksperimenata jer povezuje trenutnu silu i početnu površinu, ali je manje pogodna za numeričke proračune zbog dvojne konfiguracije:

$$\mathbf{P} = P_{An} E_A \otimes \mathbf{e}_n. \quad (2.24)$$

Zbog toga je definiran drugi Piola-Kirchhoffov tenzor naprežanja \mathbf{S} koji je definiran u potpunosti u referentnoj konfiguraciji:

$$\mathbf{S} = S_{AB} \mathbf{E}_A \otimes \mathbf{E}_B. \quad (2.25)$$

Veza između tenzora \mathbf{P} i \mathbf{S} sa $\boldsymbol{\sigma}$ zadana je preko izraza:

$$\mathbf{P} = J\mathbf{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma} \quad (2.26)$$

$$\mathbf{S} = J\mathbf{F}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{F}^{-T}, \quad (2.27)$$

gdje Jakobijan J označava promjenu volumena u odnosu na referentnu konfiguraciju i jednak je:

$$J = \frac{dV}{dV_0} = \det \mathbf{F}. \quad (2.28)$$

U numeričkom modeliranju arterije bit će korišteno Cauchyjevo naprežanje.

2.2.3. Konstitutivni model

Arterije karakterizira nelinearno, anizotropno, nekompresibilno, pseudoelastično ponašanje. Generalni model koji može opisati takvo ponašanje je model za izotermnu hiperelastičnost oblika:

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\mathbf{I} + 2\mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T, \quad (2.29)$$

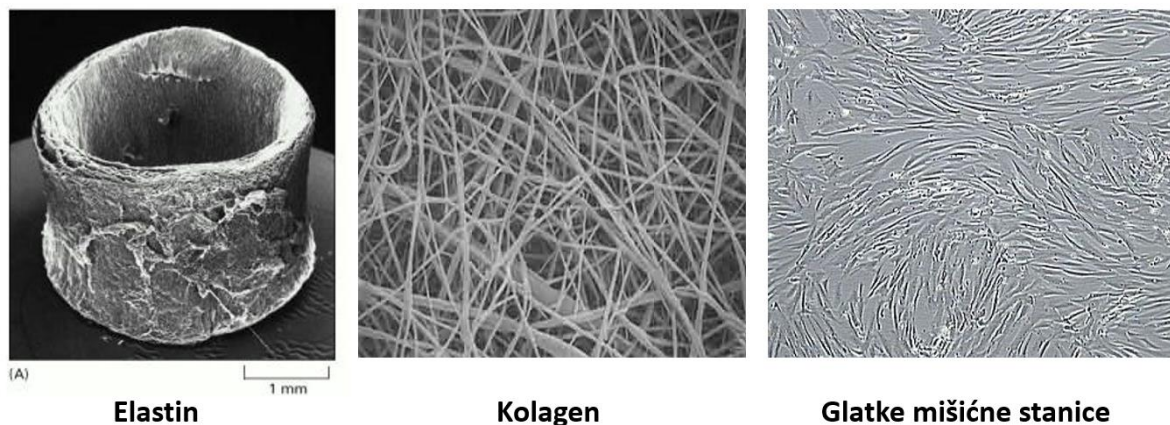
pri čemu je p Lagrangeov multiplikator koji nameće nekompresibilnost, a W je funkcija energije deformiranja. Za različite vrste materijala postoje različiti oblici funkcije energije deformiranja, na primjer za opisivanje elastina u arteriji koristi se neo-Hookeova funkcija koja se također koristi za vulkaniziranu gumu, a glasi:

$$W = c(\text{tr}(\mathbf{C}) - 3), \quad (2.30)$$

gdje je c konstanta materijala.

2.3. Svojstva glavnih konstituenata

Glavni konstituenti koji sačinjavaju stijenku arterije su elastin, kolagen i mišićne stanice. Na slici 2.2. vidi se kako izgledaju elastin, kolagen i glatke mišićne stanice.



Slika 2.2. Snimke glavnih konstituenata aorte dobivene pomoću elektronskog mikroskopa [22]

Unutarnji sloj aorte uz lumen prekriven je endotelnim stanicama koje su isto jedan od značajnih konstituenata stijenke aorte. Endotelne stanice su spljoštene i izdužene u smjeru strujanja krvi te imaju bitnu ulogu u regulaciji ponašanja aorte. Prije svega čine polupropusnu barijeru između toka krvi u lumenu i stijenke aorte. Sintetiziraju i otpuštaju vazoaktivne supstance kao što su dušikov oksid koji uzrokuje stezanje aorte i endotelin-1 koji uzrokuje proširenje aorte. Dakle, endotelne stanice odgovaraju na mehaničke, živčane i hormonalne podražaje i na temelju njih reguliraju aktivno naprezanje glatkih mišićnih stanica te hemodinamiku aorte ili neke druge arterije.

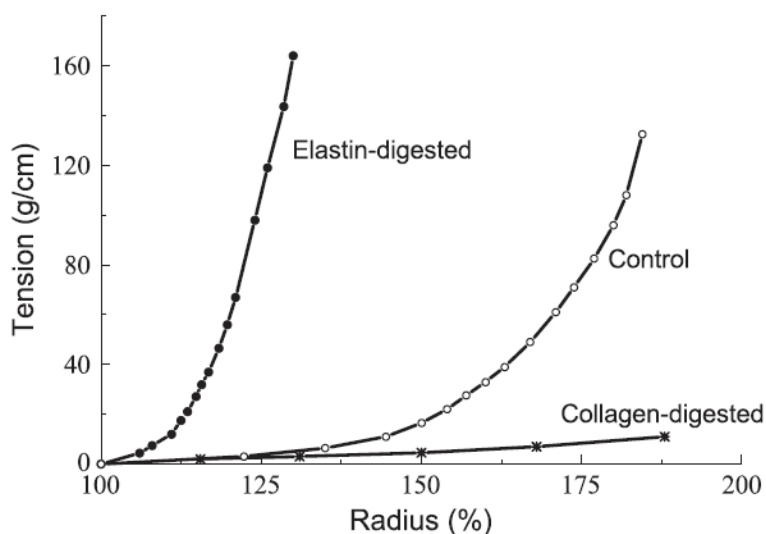
Kolagen je najrasprostranjeniji protein u ljudskom tijelu i čini 25% - 30% od svih proteina. Do sada je identificirano 28 vrsta kolagena, a stijenci aorte su najzastupljenija tri tipa. Prva dva su kolagen I i kolagen III koji su u obliku vlakana i koji imaju ulogu strukturne potpore kod vlačnog naprezanja. Treći je kolagen IV koji je u obliku porozne mreže i daje potporu endotelnim stanicama. Kolagen kao i glatke mišićne stanice (SMC) se kontinuirano obnavljaju što znači da stari kolagen i SMC odumiru, a novi se proizvode. Kolagen nastaje iz fibroblasta, najčešćeg vezivnog tkiva u organizmu životinja. Proizvodnja se povećava pri povećanom naprezanju, a razgradnja se smanjuje pri smanjenom istezanju. U slučaju da nema promjena u naprezanju i istezanju stijenke te koncentraciji aktivnih molekula, proizvodnja i razgradnja mase su ujednačeni, a aorta se nalazi u ravnotežnom stanju ili homeostazi. S mehaničkog stajališta, kolagen karakterizira izrazito nelinearno ponašanje.

Glatke mišićne stanice osim nelinearnog ponašanja pasivnog dijela karakterizira i nelinearno ponašanje aktivnog dijela. Aktivno naprezanje mišićnih vlakana posljedica je metaboličkog procesa u kojem se mišićna vlakna stežu (skraćuju) te generiraju silu kao rezultat oksidacije adenozintrifosfata.

Elastin nastaje samo u perinatalno doba i za razliku od kolagena i glatkih mišićnih stanica ne proizvodi se tokom života, već se samo razgrađuje. Ima puno duži vijek poluraspada od 40 godina naspram 15-90 dana za kolagen i glatke mišićne stanice.

Općenito, stijenku aorte karakterizira anizotropnost, heterogenost (slojevita struktura), nestlačivost, rezidualna (zaostala naprezanja), nelinearna elastičnost i materijalna simetričnost. Materijalna simetričnost odnosi se na orijentaciju vlakana i stanica koje nisu slučajne. Glatke mišićne stanice su orijentirane cirkularno, kolagen aksijalno, cirkularno i spiralno, a elastin u koncentričnim (koaksijalnim) laminama.

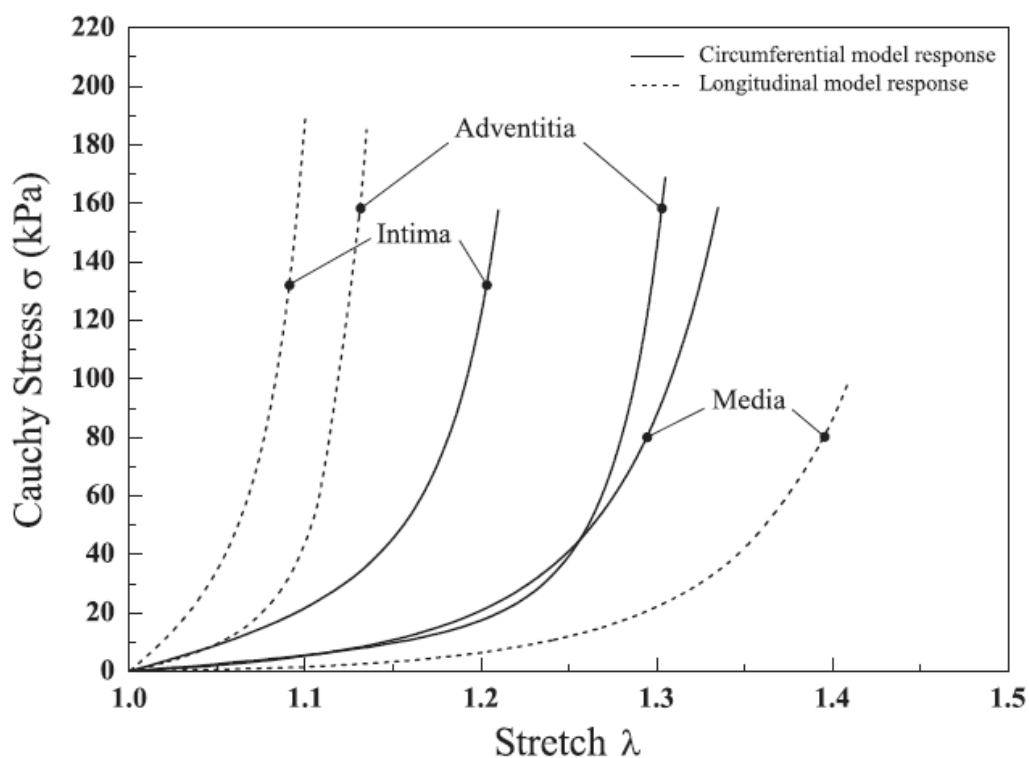
Zbog anizotropnosti materijala, pri ispitivanju mehaničkih svojstava stijenke aorte potrebni su dvoosni testovi. Rezultati jednog takvog testiranja ilijačne arterije prikazani su na slici 2.3. Kod kontrolne (netretirane) arterije vidi se tipični mehanički odaziv s progresivnim očvršćenjem koji karakterizira većinu mekih bioloških tkiva. Na apscisi dijagrama mogu se uočiti velike promjene polumjera prije pucanja, preko 80%. Kod arterije s razgrađenim kolagenom pomoću (krivulja *Collagen-digested*) može se vidjeti mehanički odaziv elastina kojeg karakterizira puno manja krutost i manje očvršćenje s povećanjem duljine nego kolagen čiji mehanički odaziv je prikazan na krivulji *Elastin-digested*. Svojstva kolagena ispitana su na stijenci s razgrađenim elastinom [5].



Slika 2.3. Krivulja napetosti u ovisnost o promjeni polumjera ilijačne arterije [5]

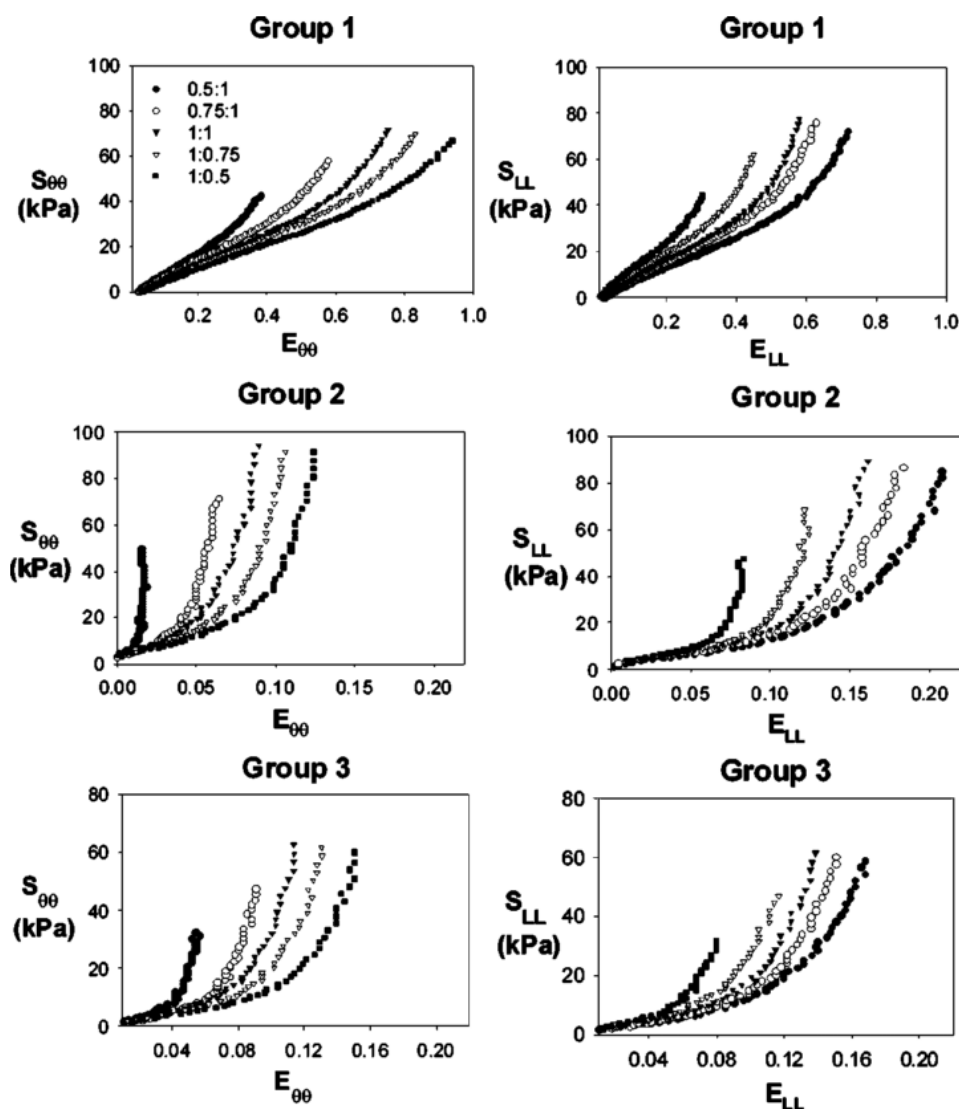
Naprezanja u stijenci arterije nisu nikad jednaka nuli. Arterije su prednapregnute, tj. u neopterećenom stanju postoje određena naprezanja unutar stijenke. Ta zaostala naprezanja posljedica su rasta i promjene strukture arterije te stvaranja konstituenata u već napregnutom stanju. Arterije također karakterizira viskoelastično ponašanje pod konstantnim opterećenjem i histereza kod cikličkog opterećenja.

Slojevi arterije međusobno imaju različita mehanička svojstva i funkcije energije deformiranja. Svojstva prije svega proizlaze iz masenog udjela i rasporeda konstituenata. Tako je raspored kolagena, elastina i mišićnih stanica u mediji odgovoran za njezinu visoku čvrstoću. S mehaničkog stajališta, medija je najznačajniji sloj u arteriji. U adventiciji, raspored kolagena uvelike doprinosi stabilnosti i čvrstoći stijenke arterije. Na slici 2.4. vidljiva su različita ponašanja pojedinog sloja arterije u cirkularnom i aksijalnom smjeru. Može se uočiti da intima koja se sastoji samo od kolagena ima najveću krutost, adventicija nešto manju, a medija s najmanjim udjelom kolagena najmanju. [5]



Slika 2.4. Dijagram Cauchyevog napreznja u ovisnosti o istezanju u aksijalnom i cirkularnom smjeru za pojedine slojeve aorte [5]

Na slici 2.5. vidi se kako se sa starenjem mijenjaju mehanička svojstva arterije. Ispitivanja su rađena na tri skupine ispitnih uzoraka osoba različitih starosnih dobi. Prva skupina (*Group 1*) se odnosi na osobe starosti 23 godine, druga skupina na 50 godina, a treća na 71 godinu. Vidljivo je da se sa starosti povećava krutost arterija, a smanjuje se maksimalno izduženje. Razlog tome je razgradnja elastina, pa starije arterije imaju manji udio elastina i veći udio kolagena koji im daje krutost.



Slika 2.5. Drugi Piola-Kirchhoffov tenzor naprežanja u ovisnosti Greenovom tenzoru deformacija za različite dobne skupine (legenda se odnosi na omjer opterećivanja $T_{\theta\theta} = T_{LL}$) [23]

2.4. Trodimenzijski numerički model rasta i promjene strukture arterije (G&R)

U ovom dijelu detaljno će se opisati trodimenzijski numerički model rasta i promjene strukture arterije kojeg su razvili Karšaj i suradnici [19] i koji će se koristiti u ovom radu za analizu aorte. Kratica G&R predstavlja rast i promjenu strukture arterije (*Growth and Remodeling*). Model se temelji na ranije spomenutoj teoriji spregnutih smjesa, a G&R opisuje pomoću funkcija proizvodnje i razgradnje različitih konstituenata (definiranih u odnosu na različite prirodne konfiguracije), mehaničkih svojstava izraženih preko energije deformiranja, parametara materijala te određenih brzina razgradnje i proizvodnje konstituenata na temelju mehaničkih i biokemijskih podražaja. Model može opisati promjenu geometrije, strukture stijenke i materijalne parametre za određenu promjenu u protoku ili tlaku krvi.

2.4.1. Promjena mase

Pretpostavlja se da stijenkicu arterije sačinjavaju tri glavna konstituenta: elastin, četiri familije kolagenih vlakana (orijentirane aksijalno, cirkularno i spiralno) i glatke mišićne stanice vlaknaste strukture. Elastin nastaje samo u perinatalno doba i tokom života se sporo razgrađuje. S druge strane kolagena vlakna i glatke mišićne stanice tijekom života neprestano se obnavljaju, zbog čega je bitno cijelo vrijeme pratiti njihovu proizvodnju i razgradnju.

Razmotrimo prvo promjenu ukupne mase tijekom G&R. Prema teoriji spregnutih smjesa svi konstituenti međusobno su ograničeni unutar mješavine koja se deformira kvazistatički. Za svakog konstituenta k moguće je u bilo kojem G&R trenutku $\tau \in [0, s]$ napisati:

$$\frac{dM^k}{d\tau} = \bar{m}^k, \quad (2.31)$$

pri čemu je s trenutno vrijeme, M^k je masa konstituenta k , a \bar{m}^k je brzina proizvodnje ili razgradnje. Zbrajanjem relacije (2.31) za sve konstituente dobiva se:

$$\sum_k \frac{dM^k}{d\tau} = \sum_k \bar{m}^k. \quad (2.32)$$

Ako ukupnu masu u trenutku τ zapišemo kao

$$M(\tau) = \sum_k M^k \quad (2.33)$$

onda izraz (2.32) prelazi u sljedeći oblik:

$$\frac{dM(\tau)}{d\tau} = \sum_k \bar{m}^k. \quad (2.34)$$

Ukupni volumeni između dva vremenska trenutka, npr. između $\tau = 0$ i $\tau = s$ mogu se za sva vremena $\tau \in [0, s]$ povezati preko Jakobijana:

$$V(\tau) = J_m(\tau)V(0) . \quad (2.35)$$

Koristeći izraz (2.35) i pretpostavku da je tokom cijelog razmatranog vremena gustoća mješavine konstantna, tj. $\rho(\tau) \approx \rho(0)$ za svaki $\tau \in [0, s]$, izraz (2.34) prelazi u:

$$\int_{-\infty}^s \frac{d[J_m M(0)]}{d\tau} d\tau = \int_{-\infty}^s \sum_k \bar{m}^k d\tau \quad (2.36)$$

ili

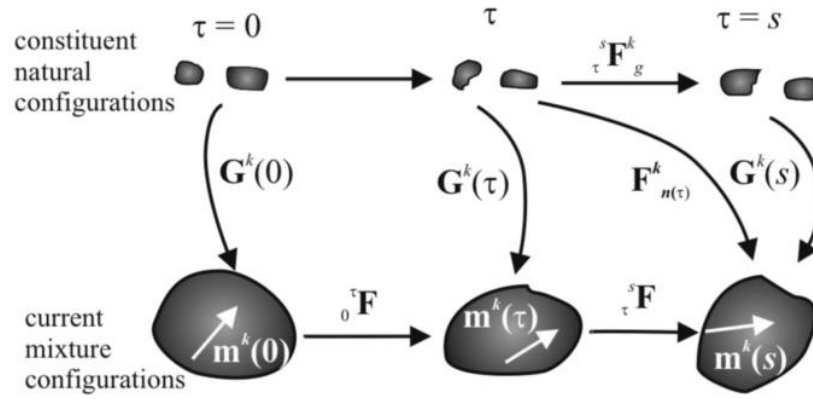
$$[J_m(s) - J_m(-\infty)]M(0) = \int_{-\infty}^s \sum_k \bar{m}^k d\tau . \quad (2.37)$$

Desna strana izraza (2.37) predstavlja ukupnu promjenu mase tokom vremena te dobivamo relativno jednostavan izraz za funkciju promjene mase:

$$J_m(s) = \frac{M(s)}{M(0)} . \quad (2.38)$$

2.4.2. Kinematika

Mišićna i kolagena vlakna tokom vremena neprestano se proizvode u stijenci arterije. Ono što je specifično jest to da se vlakna proizvode s određenim predistezanjem tj. novo vlakno proizvedeno u trenutku τ položeno je u izvanstaničnu matricu s početnim istezanjem $\mathbf{G}^k(\tau)$, odnosno s homeostatskom vrijednosti deformacije i naprežanja. Pretpostavlja se da je početno istezanje novo proizvedenog vlakna ne ovisi o promjenama cjelokupne geometrije stijenke i o opterećenju na nju. Tenzor $\mathbf{G}^k(\tau)$ je zapravo gradijent deformiranja koji opisuje promjenu geometrije od prirodne nenapregnute konfiguracije konstituenta k stvorenog u trenutku τ do njegove napregnute konfiguracije s kojom je položen u izvanstaničnu matricu u bilo kojem trenutku $\tau \in [0, s]$. $\tau = 0$ predstavlja početni trenutak od kojeg se prati G&R, a $\tau = s$ predstavlja trenutno vrijeme G&R. Za razliku od mišićnih i kolagenih vlakana elastin se proizvodi samo u perinatalno doba i kod njega postoji samo $\mathbf{G}^k(0)$. Slika 2.6. prikazuje pojedine konfiguracije konstituenata i međusobne odnose između njih.



Slika 2.6. Shema konfiguracija konstituenata i mješavine tokom rasta i restrukturiranja arterije (G&R) [19]

Gornji red na slici 2.6. predstavlja prirodne i nenapregnute konfiguracije konstituenata k od početnog trenutka $\tau = 0$ do trenutnog trenutka $\tau = s$. Analogno, donji red prikazuje konfiguraciju mješavine (arterije ili aorte) u tim trenucima. Jedinični vektor $\mathbf{m}^k(\tau)$ predstavlja orijentaciju vlakna (mišićnog ili kolagenog) u bilo kojoj konfiguraciji mješavine u trenutku $\tau \in [0, s]$.

Gradijent deformiranja ${}^s\mathbf{F}_g^k$ opisuje promjenu svakog konstituenta u njegovoj prirodnoj konfiguraciji od trenutka $\tau = 0$ do trenutka $\tau = s$. Gradijent deformiranja $\mathbf{G}^k(\tau)$ kao što je već napomenuto opisuje napregnutost s kojom su konstituenti položeni u mješavinu. Gradijent deformiranja ${}^\tau\mathbf{F}$ opisuje promjenu geometrije mješavine od početnog trenutka do vremena τ , a ${}^s\mathbf{F}$ od vremena τ do trenutnog vremena. Gradijent deformiranja $\mathbf{F}_{n(\tau)}^k(s)$ opisuje promjenu konstituenta k stvorenog u trenutku τ od njegove prirodne neopterećene konfiguracije do njegove trenutne konfiguracije u mješavini za $\tau = s$.

Dakle, u trenutku s u mješavini postoje mišićna i kolagena vlakna stvorena u svakom trenutku $\tau \in [0, s]$ i svako od njih ima svoju vrijednost deformacije i naprezanja ovisno o konfiguraciji mješavine u vremenu kad su stvorena i o deformiranju mješavine od tog trenutka do sadašnjeg trenutka s .

Unatoč promjenama u ukupnoj masi, pretpostavlja se da se masena gustoća mješavine ne mijenja tj. $\rho(\tau) \approx \rho(0)$ pa vrijedi:

$$\det {}^s\mathbf{F} = J(s) . \quad (2.39)$$

$J(s)$ predstavlja lokalnu promjenu volumena u *in vivo* konfiguraciji mješavine.

Iz slike 2.6. vidi se da je

$$\mathbf{F}_{n(\tau)}^k = {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{G}^k(\tau), \quad (2.40)$$

ili

$$\mathbf{F}_{n(\tau)}^k = \mathbf{G}^k(\tau) {}^s_{\tau} \mathbf{F}_g^k. \quad (2.41)$$

Orijentacije 1D konstituenata (mišićna i kolagena vlakna) opisane su jediničnim vektorom $\mathbf{m}^k(\tau)$. Promjene u orijentaciji konstituenta k između dva trenutka mogu se zadati izrazom

$$\mathbf{m}^k(s) = \frac{{}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^k(\tau)}{\left\| {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^k(\tau) \right\|}. \quad (2.42)$$

Gradijent deformiranja $\mathbf{G}^k(\tau)$ može se zapisati kao:

$$\mathbf{G}^k(\tau) = G^k \mathbf{m}^k(\tau) \otimes \mathbf{m}^k(\tau), \quad (2.43)$$

pri čemu je G^k skalarna veličina koja opisuje istegnutost položenog vlakna.

Jednadžbe (2.40) i (2.41) mogu se spojiti u jedan izraz:

$${}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{G}^k(\tau) = \mathbf{G}^k(s) {}^s_{\tau} \mathbf{F}_g^k, \quad (2.44)$$

koji se uz izraz (2.43) može dalje raspisati:

$$\mathbf{G}^k(\tau) {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^k(\tau) \otimes \mathbf{m}^k(\tau) = \mathbf{G}^k(\tau) \mathbf{m}^k(s) \otimes \mathbf{m}^k(s) {}^s_{\tau} \mathbf{F}_g^k, \quad (2.45)$$

a uvođenjem izraza (2.42) dobiva se odnos između prirodne i trenutne konfiguracije smjese:

$${}^s_{\tau} \mathbf{F}_g^k = \left\| {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^k(\tau) \right\| {}^s_{\tau} \mathbf{F}^{-T}. \quad (2.46)$$

Nakon definiranja gradijenta deformiranja $\mathbf{F}_{n(\tau)}^k$ koji će biti ključan u određivanju naprezanja konstituenata, potrebno je definirati i njegov desni Cauchy-Greenov tenzor deformiranosti koji glasi:

$$\mathbf{C}_{n(\tau)}^k = \left(\mathbf{F}_{n(\tau)}^k \right)^T \mathbf{F}_{n(\tau)}^k. \quad (2.47)$$

2.4.3. Kinetika G&R

Tijekom vremena masa pojedinih konstituenata može se mijenjati zbog lokalne produkcije i razgradnje koja je uzrokovana promjenama naprezanja na unutarnjoj stijenci. Promjena mase konstituenta k tijekom vremena $\tau \in [0, s]$ može se opisati izrazom:

$$M^k(s) = M^k(0)Q^k(s) + \int_0^s m^k(\tau) q^k(s-\tau) d\tau \quad (2.48)$$

gdje je $M^k(s)$ ukupna masa konstituenta k u trenutnom vremenu s , a $m^k(\tau) > 0$ brzina proizvodnje mase tog konstituenta. $Q^k(s) \in [0, 1]$ predstavlja udio mase proizvedene prije vremena $\tau = 0$ koji je opstao (nije se razgradio) do trenutnog vremena $\tau = s$, dok $q^k \in [0, 1]$ predstavlja udio mase proizvedene u trenutku τ koja je opstala do trenutnog vremena $\tau = s$.

Funkcija promjene mase

Brzina proizvodnje mase određenog konstituenta ovisi o razlici naprezanja na unutarnjoj stijenci arterije i koncentraciji aktivnih molekula naspram normalnih (homeostatskih) vrijednosti istih. Prema tome može se opisati izrazom:

$$m^k(\tau) = m_B^k \left[1 + K_\sigma^k \Delta\sigma(\tau) + K_C^k \Delta C(\tau) \right], \quad (2.49)$$

pri čemu je m_B^k bazalna brzina produkcije, K_σ^k je parametar koji opisuje produkciju uzrokovanu promjenama naprezanja u stijenci (povećanje naprezanja stijenke ili povećano istezanje mišićnih vlakana uzrokuje povećanu proizvodnju mase), a K_C^k je parametar koji opisuje produkciju zbog promjene koncentracije aktivnih molekula (povećano posmično naprezanje na unutarnjoj stijenci potiče endotelne stanice na proizvodnju vazodilatatora koji djeluju kao inhibitori proizvodnje kolagenih i mišićnih vlakana, dok u obrnutoj situaciji endotelne stanice proizvode vazokonstriktore koji djeluju kao katalizatori proizvodnje kolagenih i mišićnih vlakana). Promjena naprezanja u stijenci odredit će se pomoću sljedeće pojednostavljenije relacije:

$$\Delta\sigma(\tau) = \left\| \sigma^{\text{kolagen ili SMC}}(\tau) \right\| - \left\| \sigma_h^{\text{kolagen ili SMC}} \right\|. \quad (2.50)$$

gdje je $\sigma^{\text{kolagen}} = \sum_{k=1}^4 \sigma^k$ ukupno naprezanje u četiri familije kolagenih vlakana, σ^{SMC} je naprezanje u mišićnim vlaknima, a σ_h^k je homeostatska vrijednost naprezanja.

Utjecaj koncentracije aktivnih molekula također će se pojednostaviti uvođenjem parametra C koji predstavlja omjer vazokonstriktora i vazodilatatora. Razlika u koncentraciji aktivnih molekula naspram homeostatske vrijednosti C_B može se zapisati kao:

$$\Delta C(\tau) = C(\tau) - C_B, \quad (2.51)$$

pri čemu $C(\tau)$ ovisi o promjeni posmičnog naprezanja na unutarnjoj stijenci što je uzrokovano promjenom protoka krvi i može se zapisati kao:

$$C(\tau) = C_B - C_S \left[\frac{\tau_w(\tau) - \tau_w^h}{\tau_w^h} \right]. \quad (2.52)$$

C_S je faktor skaliranja, $\tau_w(\tau)$ i τ_w^h su redom posmično naprezanje na stijenci koje djeluje na endotelne stanice u trenutku $\tau \in [0, s]$ i homeostatska vrijednost posmičnog naprezanja.

Posmično naprezanje na unutarnjoj stijenci arterije može se odrediti prema protoku krvi pomoću izraza

$$\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi(r_i)^2}, \quad (2.53)$$

gdje je Q protok krvi, μ je viskoznost krvi, a r_i unutarnji promjer stijenke arterije.

Omjer vazokonstriktora i vazodilatatora po debljini stijenke arterije može varirati, a da bi se to uzelo u obzir parametar C se može u ovisnosti o polumjeru zapisati funkcijom:

$$C(r) = C_{\max} + (C_{\min} - C_{\max}) \left(\frac{r - r_i}{r_o - r_i} \right)^{K_d}, \quad (2.54)$$

gdje je C_{\max} omjer vazokonstriktora i vazodilatatora na vanjskom polumjeru r_o stijenke, C_{\min} omjer vazokonstriktora i vazodilatatora na unutarnjem polumjeru r_i stijenke, $r \in [r_i, r_o]$, a K_d je parametar koji definira nelinearnost funkcije.

Funkcija razgradnje mase

Funkcija razgradnje pojedinog konstituenta zadana je kao:

$$q^k(s - \tau) = \exp\left(-\int_{\tau}^s K^k(\tilde{\tau}) d\tilde{\tau}\right) \quad (2.55)$$

i ona govori koliki udio mase konstituenta k proizvedenog u vremenu τ je ostao (nije se razgradio) do trenutnog vremena s . Prema definiciji za $\tau = s$ funkcija je jednaka $q^k = 1$.

$K^k(\tilde{\tau})$ je parametar brzine razgradnje čija jedinica je dan^{-1} , a zadan je kao:

$$K^k(\tilde{\tau}) = K_h^k \zeta^k(\tilde{\tau}), \quad (2.56)$$

pri čemu je K_h^k početna vrijednost parametra, a ζ je razlika u naprezanju vlakna naspram homeostatskog naprezanja:

$$\zeta^k(\tilde{\tau}) = \frac{\left\| \frac{\partial \hat{W}^k}{\partial \mathbf{F}_{n(\tau)}^k}(\mathbf{C}_{n(\tau)}^k(\tilde{\tau})) \right\|}{\left\| \frac{\partial \hat{W}^k}{\partial \mathbf{F}_{n(0)}^k}(\mathbf{C}_{n(0)}^k(0)) \right\|}. \quad (2.57)$$

Funkcija Q^k nije ništa drugo nego specijalni slučaj funkcije q^k sa granicama integracije $\tilde{\tau} \in [0, 1]$.

2.4.4. Konstitutivne relacije i analiza naprezanja

Arterije karakterizira nelinearno, anizotropno i skoro elastično ponašanje u pasivnim uvjetima, ali isto tako glatke mišićne stanice mogu generirati vlačno naprezanje u aktivnim uvjetima i pa se naprezanje modelira pomoću relacije:

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{2}{\det(\mathbf{F})} \mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T + \sigma^{\text{aktivno}} \mathbf{e}_\theta \otimes \mathbf{e}_\theta, \quad (2.58)$$

gdje je W energija deformiranja odgovorna za elastični odaziv, a σ^{aktivno} je aktivno naprezanje koje generiraju mišićne stanice u cirkularnom smjeru. Prema teoriji spregnutih smjesa ukupna energija deformiranja može se prikazati kao zbroj energija deformiranja konstituenata tj.

$$W = \sum_k \phi^k \hat{W}^k, \quad (2.59)$$

pri čemu je ϕ^k maseni udio pojedinog konstituenta. Energija deformiranja za konstituent k koji se neprestano proizvodi i razgrađuje može se zapisati kao:

$$W^k(s) = \frac{M^k(0)}{\sum_k M^k(s)} \hat{W}^k(\mathbf{C}_{n(0)}^k(s)) Q^k(s) + \int_0^s \frac{m^k(\tau)}{\sum_k M^k(s)} \hat{W}^k(\mathbf{C}_{n(\tau)}^k(s)) q^k(s-\tau) d\tau. \quad (2.60)$$

U ovom slučaju ukupna energija deformiranja jednaka

$$W = \sum_k W^k, \quad (2.61)$$

jer su maseni udjeli već uračunati u izrazu (2.60) pri računanju energije deformiranja pojedinog konstituenta.

Specifična energija deformiranja elastina uobičajeno se definira prema neo-Hookeovom materijalnom modelu i glasi:

$$\hat{W}^e = c_1 \text{tr}(\mathbf{C}_{n(0)}^e - 1), \quad (2.62)$$

pri čemu je c_1 parametar materijala. Kako se elastin stvara samo u perinatalno doba i kasnije tokom života se samo razgrađuje, njegova energija deformiranja može se zapisati kao:

$$W^e(s) = \phi^e(0) Q^e(s) \hat{W}^e(\mathbf{C}_{n(0)}^e(s)). \quad (2.63)$$

Predistezanje ugrađeno u elastin prilikom nastanka mijenja se po debljini stijenke i te varijacije mogu se opisati preko funkcije:

$$G^e = G^e(r_i) + (G^e(r_o) - G^e(r_i)) \left(\frac{r - r_i}{r_o - r_i} \right)^K, \quad (2.64)$$

gdje K označava stupanj nelinearnosti funkcije. Tako $K=0$ predstavlja jednoliku prednapregnutost elastina po debljini stijenke, $K=1$ linearnu i tako dalje.

Za kolagen koji je podijeljen u četiri familije vlakana orijentiranih u aksijalnom, cirkularnom smjeru i dvije spirale (pod 45° i 135° u odnosu na aksijalni smjer) te za pasivni dio mišićnih stanica specifična energija deformiranja računa se preko izraza:

$$\hat{W}^c = \frac{c_2^c}{4c_3^c} \left[\exp(c_3^c (I_4 - 1)^2) - 1 \right] \quad (2.65)$$

$$\hat{W}^{SMC} = \frac{c_2^{SMC}}{4c_3^{SMC}} \left[\exp(c_3^{SMC} (I_4 - 1)^2) - 1 \right], \quad (2.66)$$

pri čemu su c_2^c i c_3^c materijalni parametri za kolagen, a c_2^{smc} i c_3^{smc} materijalni parametri za mišićne stanice. Veličina I_4 jednaka je

$$I_4 = \mathbf{m}^k(s) \mathbf{C}_{n(\tau)}^k (\mathbf{m}^k(s))^T. \quad (2.67)$$

Aktivni dio naprezanja mišićnih stanica prema ovom modelu iz [19] modeliran je sljedećim izrazom:

$$\sigma^{\text{aktivno}}(s) = T_{\max} \phi^m(s) \left(1 - e^{-C(s)^2}\right) \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s) \left[1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s)}{\lambda_M - \lambda_0}\right)^2\right], \quad (2.68)$$

gdje je T_{\max} $[\text{N/m}^2]$ maksimalno generirano naprezanje, λ_M je cirkularno istezanje pri kojem je aktivno naprezanje najveće, λ_0 je cirkularno istezanje kod kojeg je aktivno naprezanje jednako nuli, a $C(s)$ je već prije spomenuti omjer vazokonstriktora i vazodilatatora. $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s)$ je definiran preko sljedeća dva izraza:

$$\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s) = \frac{r(s)}{r^{m(\text{aktivno})}(s)} \quad \text{i} \quad (2.69)$$

$$\frac{dr^{m(\text{aktivno})}}{ds} = K^{\text{akt}} [r(s) - r^{m(\text{aktivno})}]. \quad (2.70)$$

U normalnoj zdravoj arteriji $r^{m(\text{aktivno})} = r(0)$.

2.4.5. Jednadžbe ravnoteže

Bez upotrebe konačnih elemenata koji bi omogućili analizu arterije na razini opće 3D geometrije, navedeni model limitiran je na osnosimetrične geometrije koje je moguće riješiti pomoću semi-analitičkih metoda. U tom slučaju koristi se formulacija osnosimetričnog 3D cilindra kako bi se opisalo ponašanje ravnog cilindričnog segmenta arterije. Radi lakšeg računanja koriste se cilindrične koordinate. Da bi se dobilo rješenje potrebno je zadovoljiti je zadovoljiti jednadžbe ravnoteže. Za slučaj arterija pokazano je da su inercijske sile tijekom jednog srčanog ciklusa zanemarive što omogućuje rješavanje elastodinamičkog problema arterija preko niza kvazi-statičkih gibanja. Bez djelovanja volumnih sila lokalna ravnoteža može se zadati izrazom:

$$\text{div}(\boldsymbol{\sigma}) = \mathbf{0}, \quad (2.71)$$

koji se za slučaj osnosimetričnog cilindra, koji je ujedno i osnosimetrično opterećen, reducira na jednu netrivialnu jednadžbu u radijalnom smjeru:

$$P = \int_{r_i}^{r_o} (\sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} \quad (2.72)$$

gdje su r_i i r_o unutarnji i vanjski polumjer, a P osrednjeni krvni tlak. Iako se rubni uvjeti u aksijalnom smjeru teško mogu egzaktno opisati, može se zadati jednadžba ravnoteže koja izjednačuje zbroj posmičnih naprezanja na stijenci arterije s ukupnom aksijalnom silom L :

$$L = \int_{r_i}^{r_o} \sigma_{zz} dr. \quad (2.73)$$

Jednadžbe (2.72) i (2.73) daju ravnotežu sila za jednoslojni model arterije. U slučaju troslojnog modela u kojem se intima, medija i adventicija modeliraju kao tri zasebna sloja, navedene jednadžbe proširuju se na sljedeće:

$$P = \int_{r_i}^{r_m} (\sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} + \int_{r_m}^{r_a} (\sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} + \int_{r_a}^{r_o} (\sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} \quad \text{i} \quad (2.74)$$

$$L = \pi \left(\int_{r_i}^{r_m} (2\sigma_{zz} - \sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} + \int_{r_m}^{r_a} (2\sigma_{zz} - \sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} + \int_{r_a}^{r_o} (2\sigma_{zz} - \sigma_{\theta\theta} - \sigma_{rr}) \frac{dr}{r} \right) \quad (2.75)$$

Treći izraz koji mora biti zadovoljen opisuje ravnotežu mase i pod pretpostavkom da se masena gustoća ne mijenja tokom G&R jednak je:

$$r_o(\tau)^2 - r_i(\tau)^2 = \frac{J_m(\tau)M(0)}{\rho(\tau)\pi l} . \quad (2.76)$$

U analizi pomoću konačnih elemenata navedene jednažbe ravnoteže se ne koriste, već se u svakom trenutku (inkrementu) iterativnim numeričkim metodama nastoji postići ravnoteža unutarnjih i vanjskih sila sve dok rezidual (razlika između unutarnjih i vanjskih sila) ne padne ispod zadane vrijednosti.

3. USPOREDBA DVA MODELA AKTIVNOG NAPREZANJA MIŠIĆNIH STANICA

U sklopu diplomskog rada u postojeći računalni kod programskog paketa FEAP potrebno je ugraditi aktivno naprezanje mišićnih stanica. U ovom poglavlju razmotrit će se i usporediti dva različita modela aktivnog naprezanja mišićnih vlakana te će se odabrati jedan koji će se ugraditi u računalni kod.

3.1. Prvi model aktivnog naprezanja mišićnih stanica

Prvi model predstavili su Valentin i suradnici u članku [24]. Prema tom modelu aktivno Cauchyovo naprezanje mišićnih stanica određeno je prema izrazu:

$$\boldsymbol{\sigma}_{\text{akt}}(s, \tau) = f_{\text{akt}}(s) \mathbf{u}^m(s, \tau) \otimes \mathbf{u}^m(s, \tau), \quad (3.1)$$

gdje je $f_{\text{akt}}(s)$ skalarna funkcija s jedinicom tlaka ili naprezanja, definirana u trenutnoj konfiguraciji u smjeru jediničnog vektora smjera $\mathbf{u}^m(s, \tau)$ aktivnog mišićnog vlakna proizvedenog u trenutku τ . Navedeni vektor smjera definiran je izrazom

$$\mathbf{u}^m(s, \tau) = \frac{{}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^m(\tau)}{\left\| {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^m(\tau) \right\|}, \quad (3.2)$$

što se poklapa s izrazom (2.42). Trenutno izduženje mišićnog vlakna u odnosu na njegovu *in vivo* dužinu u trenutku proizvodnje τ jednako je:

$$\lambda^{\text{akt}}(s, \tau) = \left\| {}^s_{\tau} \mathbf{F} \mathbf{m}^m(\tau) \right\|. \quad (3.3)$$

Valentin i suradnici u [24] tvrde da se za dovoljno veliko vremensko razdoblje, reda veličine dana do tjedana, mišićna vlakna prilagođena za optimalnu generaciju sile naspram njihovog izduženja. Prema tome su pretpostavljaju da $f_{\text{akt}}(s)$ ne ovisi o $\lambda^{\text{akt}}(s, \tau)$ te $f_{\text{akt}}(s)$ definiraju kao:

$$f_{\text{akt}}(s) = T_{\text{max}} \phi^m(s) \left(1 - e^{-C(s)^2} \right). \quad (3.4)$$

gdje je T_{max} maksimalno naprezanje koje mogu generirati mišićna vlakna, a $C(s)$ je omjer vazokonstriktora i vazodilatatora isti je onom definiranom u izrazu (2.52).

3.2. Drugi model aktivnog naprezanja mišićnih stanica

Drugi model aktivnog naprezanja mišićnih stanica predstavljen je u članku [25] i korišten je u kasnijim radovima [19], [20] prema kojima je modelirana i cjelokupna arterija te je već ukratko opisan u prethodnom poglavlju. Ovaj model također pretpostavlja adaptaciju odaziva mišićnih vlakana (u vidu generiranja sile) u odnosu na njihovo izduženje. Za razliku od prvog modela koji kaže da su u svakom trenutku mišićna vlakna prilagođena za optimalnu generaciju sile, novi model kaže da je za tu prilagodbu potrebno određeno vrijeme (reda veličine par tjedana) i da se u tom vremenu aktivni odaziv mišićnih vlakana mijenja i stoga ga je potrebno uzeti u obzir. Navedeni zaključak o vremenu prilagodbe donesen je na temelju razmatranja promjena u slučaju smanjenja protoka krvi što je spomenuto u [25]. Prilagodba aktivnog odaziva mišićnih vlakana prema [19], [25] modelira se uvođenjem novog parametra $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}(s)$ koji je jednak

$$\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}(s) = \frac{r(s)}{r^{m(\text{aktivno})}(s)}, \quad (3.5)$$

pri čemu se $r^{m(\text{aktivno})}(s)$ određuje iz diferencijalne jednačbe prvog reda:

$$\frac{dr^{m(\text{aktivno})}}{ds} = K^{\text{akt}} [r(s) - r^{m(\text{aktivno})}]. \quad (3.6)$$

Radi jednostavnije implementacije u računalni kod u jednačbama (3.5) i (3.6) polumjer je zamijenjen s izduženjem mišićnog vlakna λ što je moguće jer je vlakno usmjereno u cirkularnom smjeru pa je izduženje vlakna proporcionalno s polumjerom na kojem se to vlakno nalazi. Nakon uvođenja ove promjene navedene jednačbe prelaze u:

$$\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}(\tau) = \frac{\lambda^{\text{SMC}}(\tau)}{\lambda^{\text{A}}(\tau)} \quad \text{i} \quad (3.7)$$

$$\frac{d\lambda^{\text{A}}(\tau)}{ds} = K^{\text{akt}} [\lambda^{\text{SMC}}(\tau) - \lambda^{\text{A}}(\tau)], \quad (3.8)$$

pri čemu je u zdravoj arteriji

$$\lambda^{\text{A}}(0) = \lambda^{\text{SMC}}(0). \quad (3.9)$$

Zbog uvođenja vremenske prilagodbe mišićnih vlakana u drugom modelu, izraz za iznos aktivnog naprezanja mišićnih vlakana jednak je:

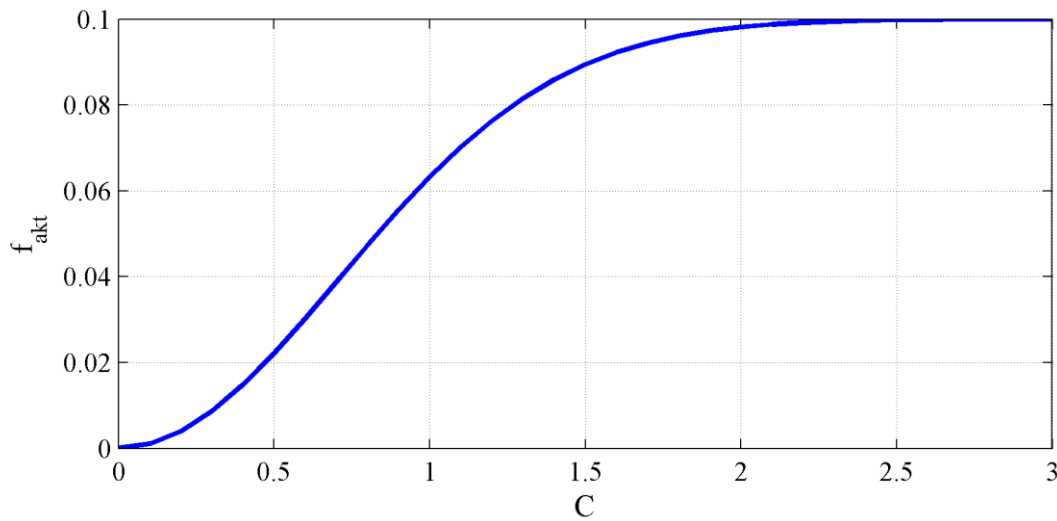
$$\sigma^{\text{aktivno}}(s) = T_{\max} \phi^m(s) \left(1 - e^{-C(s)^2}\right) \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s) \left[1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s)}{\lambda_M - \lambda_0}\right)^2\right]. \quad (3.10)$$

pri čemu je λ_M je cirkularno istežanje pri kojem je aktivno naprezanje najveće, a λ_0 je cirkularno istežanje kod kojeg je aktivno naprezanje jednako nuli. U trenutnom vremenu s postoje mišićna vlakna stvorena u različitim konfiguracijama stijenke i u različitim vremenima $\tau \in [0, s]$ i zato nisu sva jednako prilagođena trenutnom izduženju stijenke. Zbog toga je potrebno zasebno razmatrati vlakna stvorena u svakom vremenskom trenutku τ i zbrajati njihov doprinos ukupnom aktivnom naprezanju, pa izraz (3.10) prelazi u:

$$\sigma^{\text{aktivno}} = \int_0^s T_{\max} \phi^m(\tau) \left(1 - e^{-C(s)^2}\right) \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(\tau) \left[1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(\tau)}{\lambda_M - \lambda_0}\right)^2\right] d\tau. \quad (3.11)$$

3.3. Usporedba prvog i drugog modela

U prvom modelu aktivno naprezanje (izraz (3.4)) mijenja se u ovisnosti o omjeru vazokonstriktora i vazodilatatora tj. o $C(s)$. Ako izuzmemo iz razmatranja maseni udio mišićnih stanica u cjelokupnoj stijenci ili ga izjednačimo s jedan pošto razmatramo samo mišićne stanice te maksimalno naprezanje definiramo kao $T_{\max} = 0,1 \text{ MPa}$, možemo nacrtati funkciju promjene aktivnog naprezanja mišićnih vlakana prikazanu na slici 3.1.



Slika 3.1. Promjena aktivnog naprezanja mišićnih stanica prvog modela u ovisnosti o omjeru vazokonstriktora i vazodilatatora

Dakle u prvom modelu, u za zadani T_{\max} aktivno naprezanje ovisi samo o omjeru vazokonstriktora i vazodilatatora, odnosno promjenama koje se dešavaju na unutarnjoj stijenci arterije. Iz grafa se vidi da će za vrijednost parametra $C(s) = 1$, mišićna vlakna generirati 63% maksimalnog naprezanja, a za vrijednost parametra $C(s) = 2$, 98% maksimalnog naprezanja odnosno sile.

Naprezanje $\sigma^{\text{aktivno}}(s)$ definirano u (3.10) drugog modela ekvivalentna je veličina naprezanju $f_{\text{akt}}(s)$ zadanom u izrazu (3.4) prvog modela. Ako usporedimo ta dva naprezanja odnosno izraza vidimo da je (3.10) proširenje izraza (3.4) tj. može se napisati

$$\sigma^{\text{aktivno}}(s) = A f_{\text{akt}}(s), \quad (3.12)$$

gdje je

$$A = \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s) \left[1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}(s)}{\lambda_M - \lambda_0} \right)^2 \right]. \quad (3.13)$$

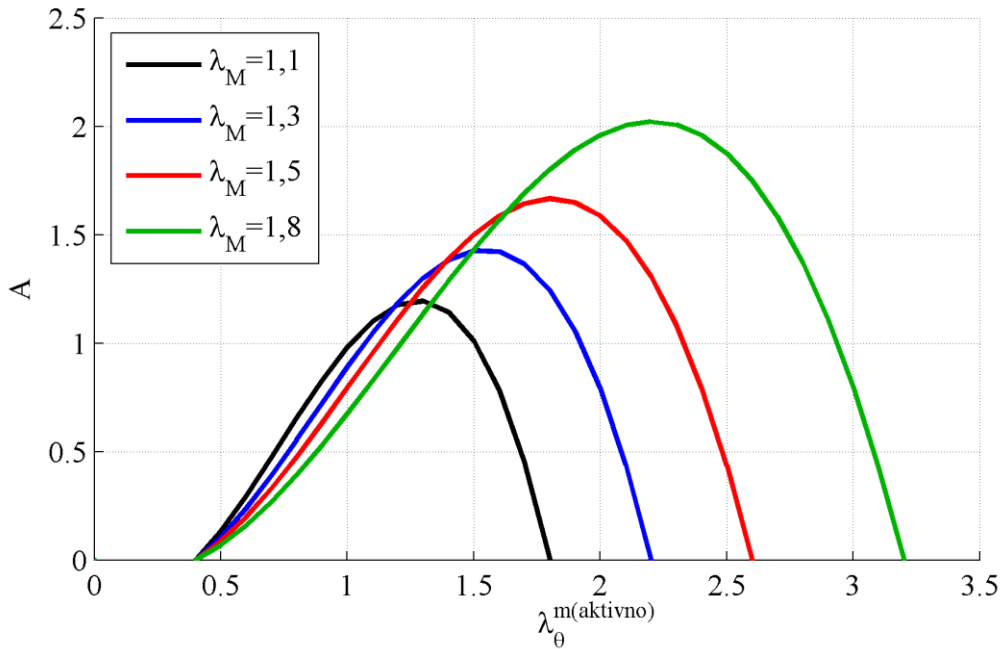
Parametar A uveden je ovdje samo radi usporedbe prvog i drugog modela. Da bi se parametar usporedbe A na ovaj način mogao definirati u prvom i drugom modelu moraju bit isti T_{\max} i $C(s)$ te izuzet ili izjednačen maseni udio mišićnih vlakana.

Veličina $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}$ je normalizirano aktivno izduženje mišićnog vlakna. Aktivno izduženje jednako je pasivnom izduženju za trenutno stvoreno vlakno tj. vrijedi $\lambda^A(0) = \lambda^{\text{SMC}}$ i općenito za sva vlakna u slučaju homeostaze kad se geometrija stijenke ne mijenja. Relacija $\lambda^A(0) = \lambda^{\text{SMC}}$ služi kao početni uvjet za rješavanje diferencijalne jednadžbe (3.8).

Kod drugog modela, aktivno naprezanje mišićnih stanica (izraz (3.10)) na jednak način ovisi o omjeru vazokonstriktora i vazodilatatora tj. o parametru $C(s)$, međutim dodatno se uzima u obzir prilagodba mišićnih stanica na cirkularno izduženje stijenke arterije. Dodatna prilagodba prikazana je u izrazima (3.12) i (3.13) kao množenje s parametrom A koji možemo promatrati i kao omjer aktivnog naprezanja drugog i prvog modela. Na slici 3.2. prikazan je navedeni parametar A u ovisnosti o $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}$ za više vrijednosti parametra λ_M koji se obično uzima u rasponu od 1.1 do 2.

Može se vidjeti da će za $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})} = 1$ (mišićne stanice su prilagođene cirkularnom izduženju stijenke), vrijednost parametra A manja od 1, što znači da će drugi model davati manji iznos

aktivnog naprezanja. S povećanjem λ_M drugi model davat će sve manje vrijednosti aktivnog naprezanja, što je razumljivo jer se maksimalno aktivno naprezanje pomiče prema većim vrijednostima $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}$.



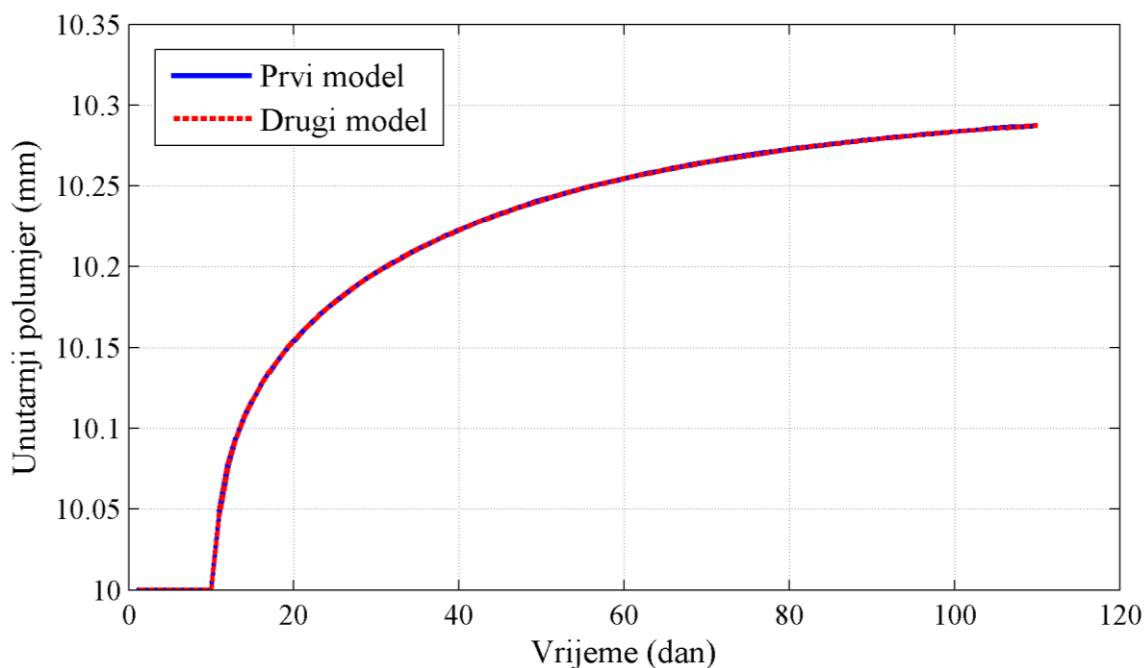
Slika 3.2. Omjer aktivnog naprezanja mišićnih stanica novog modela i prethodnog modela

U homeostazi arterija je u ravnotežnom stanju i vrijedi da je $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})} = 1$. U slučaju promjena (npr. promjena protoka krvi ili krvnog tlaka) arterija se tokom vremena mijenja sve dok ne postigne novo ravnotežno stanje u kojem će opet biti $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})} = 1$. Za vrijeme promjene arterije (promjena polumjera, naprezanja i mase konstituenata) $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})} \neq 1$ i ovisno o tome dali je veće ili manji od 1, povećat će se ili smanjiti aktivno naprezanje što se može zaključiti iz nagiba grafa funkcije parametra A oko vrijednosti $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})} = 1$. Fizikalno to bi se moglo objasniti na sljedeći način: u slučaju da na primjer zbog povećanja tlaka dođe do povećanja promjera arterije i time do povećanog cirkularnog istezanja stijenke i mišićnih vlakana, mišićna vlakna će za isti parametar $C(s)$ davati veće naprezanje jer su više istegnuta, a to će se manifestirati preko povećanja $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}$. S vremenom će se mišićna vlakna prilagoditi novoj istegnutosti i njihovo aktivno naprezanje će se vratiti na normalno, a $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})}$ će ponovno biti jednak 1. Brzina prilagodbe mišićnih stanica ovisit će o parametru K^{akt} u diferencijalnoj jednadžbi (3.6).

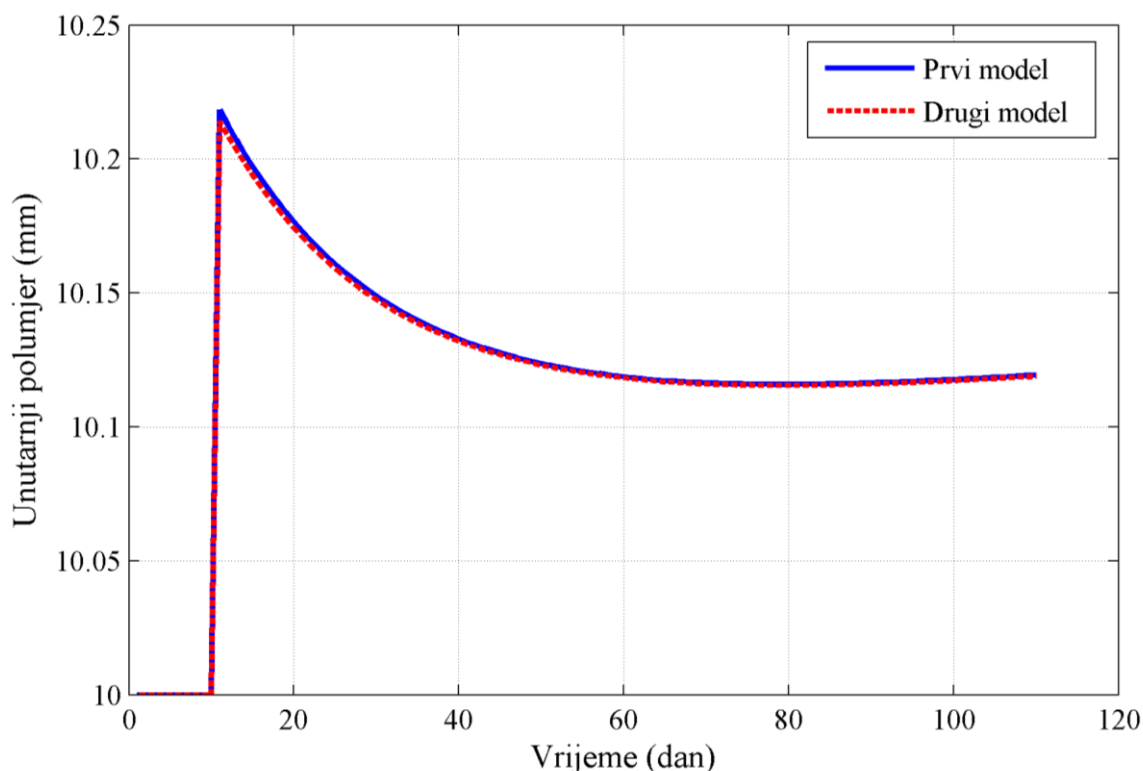
Kao što je već spomenuto prvi model ne uzima u obzir prethodno opisanu vremensku adaptaciju i kaže da su mišićna vlakna u svakom trenutku prilagođena geometriji arterije tj. aktivno naprezanje vlakna ne ovisi o njenoj istegnutosti, nego samo o biokemijski aktivnim molekulama.

Navedena dva modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica uspoređena su u programskom paketu Matlab na primjeru povećanja protoka za 10% i na primjeru povećanja krvnog tlaka za 50%. Povećanje krvnog tlaka za 50% medicinski gledano predstavlja prvi stadij hipertenzije. Oba modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica ugrađena su u isti programski kod u Matlabu koji je napisan prema numeričkom modelu arterije opisanom u [19] i u odjeljku 2.4. ovog rada.

Da bi se prvi i drugi model aktivnog naprezanja mogli čim bolje usporediti, potrebno je u drugom modelu za korištenu vrijednost $\lambda_M = 1,5$ povećati T_{\max} sa 0,1 MPa na 1,2604 MPa kako bi u ravnotežnom stanju gdje je $\lambda_\theta^{m(\text{aktivno})} = 1$, doprinos aktivnog dijela mišićnih stanica ukupnom naprezanju bio isti. Na slici 3.3. prikazana je promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju protoka od 10% za oba modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica. Slika 3.4 također prikazuje promjenu unutarnjeg polumjera za oba modela aktivnog naprezanja, ali za povećanje tlaka od 50%.



Slika 3.3. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju protoka krvi od 10% za oba modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica



Slika 3.4. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju krvnog tlaka od 50% za oba modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica

U obje analize je u prvih 10 dana analizirano homeostatsko stanje bez promjene protoka ili tlaka i pri tome nije došlo do promjene geometrije stijenke aorte. U desetom danu je u prvoj analizi zadano naglo povećanje protoka krvi za 10%, a u drugoj analizi naglo povećanje krvnog tlaka za 50%. Iz slika 3.3. i 3.4. može se uočiti da pri povećanju protoka dolazi do postupnog povećanja unutarnjeg polumjera stijenke, dok pri povećanju tlaka dolazi do naglog povećanja polumjera nakon čega slijedi postupno smanjenje polumjera. Kod povećanja protoka rezultati oba modela aktivnog naprezanja se poklapaju dok pri povećanju tlaka postoji malo, ali zamjetno odstupanje u rezultatima. Razlog tome je spora promjena polumjera kod promjene protoka pa se mišićna vlakna stignu prilagoditi novoj cirkularnoj duljini što znači da je cijelo vrijeme $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})} \approx 1$ i zbog toga nema razlike u rezultatima prvog i drugog modela. Kod promjene tlaka dolazi do naglog povećanja polumjera i time istegnutosti mišićnih vlakana pa ona zbog $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})} > 1$ daju veće naprezanje i zbog toga je skok u povećanju polumjera kod drugog modela manji. S vremenom se mišićne stanice prilagođavaju novoj duljini tj. $\lambda_{\theta}^{m(\text{aktivno})}$ se vraća na 1 i rezultati drugog modela se približavaju rezultatima prvog modela, međutim i dalje daju malo manju vrijednost unutarnjeg polumjera.

Nakon usporedbe oba modela za implementaciju u programski paket FEAP odabran je drugi model jer uzima u obzir vremensku prilagodbu mišićnih stanica novoj duljini tj. na fizikalniji način opisuje njihovo ponašanje što najviše dolazi do izražaja pri naglim i većim promjenama geometrije stijenke arterije.

4. IMPLEMENTACIJA AKTIVNOG DOPRINOSA MIŠIĆNIH STANICA U PAKET ZA KONAČNE ELEMENTE

4.1. Paket za konačne elemente FEAP

FEAP (*finite element analysis program*) je programski paket opće namjene za provođenje analiza pomoću metode konačnih elemenata. Razvijen je na Kalifornijskom sveučilištu Berkeley za edukativne i istraživačke svrhe i ima u sebi implementiran široki raspon konstitutivnih modela, vrsta konačnih elemenata te linearnih i nelinearnih rješavačkih algoritama. FEAP nema vlastito grafičko sučelje za generiranje mreže te za definiranje materijala i rubnih uvjeta pa je navedene podatke potrebno definirati u ulaznoj datoteci (*input file*). Mrežu generiranu iz ulazne datoteke kao i konture rezultata analize moguće je prokazati u grafičkom prozoru FEAP-a. Također FEAP je moguće koristiti u kombinaciji s drugim programskim paketima za generiranje mreže i naknadnu obradu rezultata te u spregu s programskim paketom Matlab. Jedna od glavnih prednosti FEAP-a je to što je otvorenog koda, što znači da je moguće otvoriti bilo koji od njegovih potprograma i promijeniti ga prema vlastitim potrebama [26].

4.2. Implementacija aktivnog doprinosa mišićnih stanica

Model rasta i promjene strukture arterije većinskim dijelom je implementiran u programski paket FEAP, a u sklopu ovog diplomskog rada je u već postojeći kod potrebno ugraditi aktivni doprinosa mišićnih stanica ukupnom naprezanju kako bi se dodatno povećala točnost tog numeričkog modela. Nakon usporedbe dva različita modela aktivnog naprezanja mišićnih stanica, odabran je drugi model. Navedeni model implementiran je u programski paket FEAP kreiranjem novog materijalnog modela odnosno materijala. Novi materijalni model definiran je unutar *user material* (umat) potprograma. Navedeni potprogram za ulazni gradijent deformiranja daje u svakoj integracijskoj točki vrijednost Cauchyevog naprezanja i tangentni modul.

Kako bi se osigurala nestlačivost materijala korištena je *augmented Lagrange* metoda, dostupna unutar FEAP-a, koja preko kaznenih funkcija teži izjednačiti promjenu mase s promjenom volumena pri čemu gustoća ostaje nepromijenjena.

Kako bi se diferencijalna jednadžba (3.8) mogla ugraditi u računalni kod koji vrijeme promatra kao diskretnu varijablu, bilo ju je potrebno diskretizirati. Uvedena je nova varijabla t

koja označava vremenski korak, a Δt je širina vremenskog koraka. Jednadžba (3.8) nakon uvođenja t jednaka je:

$$\frac{\lambda_t^A - \lambda_{t-1}^A}{\Delta t} = K^{\text{akt}} (\lambda_t^{\text{SMC}} - \lambda_t^A), \quad (4.1)$$

iz koje nakon transformacije slijedi

$$\lambda_t^A = \frac{\lambda_{t-1}^A + K^{\text{akt}} \lambda_t^{\text{SMC}} \Delta t}{1 + K^{\text{akt}} \Delta t}. \quad (4.2)$$

Početni uvjet da bi se gornja jednadžba mogla riješiti je $\lambda_0^A = \lambda^{\text{SMC}}$. Jednadžba (3.7) nakon diskretizacije jednaka je:

$$\lambda_{\theta,t}^{m(\text{aktivno})} = \frac{\lambda_t^{\text{SMC}}}{\lambda_t^A}. \quad (4.3)$$

U ovom obliku λ_t^{SMC} je vektor sa brojem elemenata jednakim broju vremenskih koraka. Svaki element za određeni vremenski korak označava koliko je istegnuto mišićno vlakno proizvedeno u tom koraku. Računa se pomoću izraza:

$$\lambda_t^{\text{SMC}} = \|\mathbf{F}_{n(t)} \mathbf{m}^{\text{SMC}}(t)\|, \quad (4.4)$$

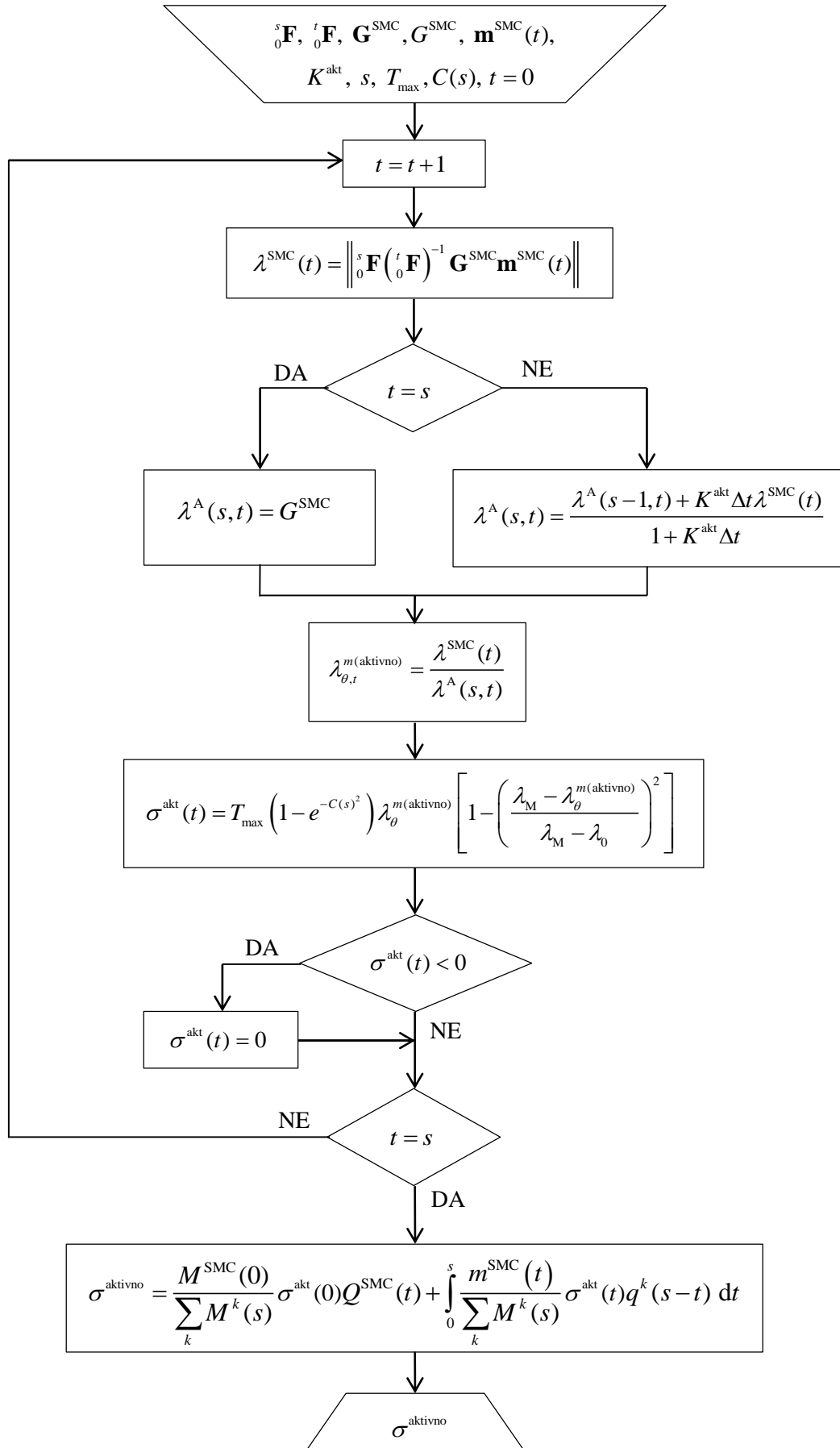
gdje je $\mathbf{m}^{\text{SMC}}(t)$ jedinični vektor usmjerenja mišićnog vlakna proizvedenog u trenutku t , a $\mathbf{F}_{n(t)}$ je gradijent deformiranja koji je prema (2.40) jednak

$$\mathbf{F}_{n(t)} = {}^s_t \mathbf{F} \mathbf{G}^{\text{SMC}}. \quad (4.5)$$

Pretpostavlja se da predistezanje mišićnog vlakna prilikom proizvodnje i ugradnje ne ovisi o vremenu, pa gradijent deformiranja \mathbf{G}^{SMC} nije funkcija vremena. Iz programskog paketa FEAP nije moguće direktno učitati ${}_t^s \mathbf{F}$ jer FEAP gradijent deformiranja određuje samo u odnosu na početni, nulti korak. Stoga se ${}_t^s \mathbf{F}$ određuje na sljedeći način:

$${}_t^s \mathbf{F} = {}_0^s \mathbf{F} ({}_0^t \mathbf{F})^{-1}. \quad (4.6)$$

Na slici 4.1 prikazan je dijagram toka koji prikazuje način na koji računalni kod određuje aktivno naprezanje mišićnih vlakana. Ukupno vrijeme kreće se u rasponu od 0 do s tj. $t \in [0, s]$, a naprezanje mišićnih stanica računa se za trenutno vrijeme s .

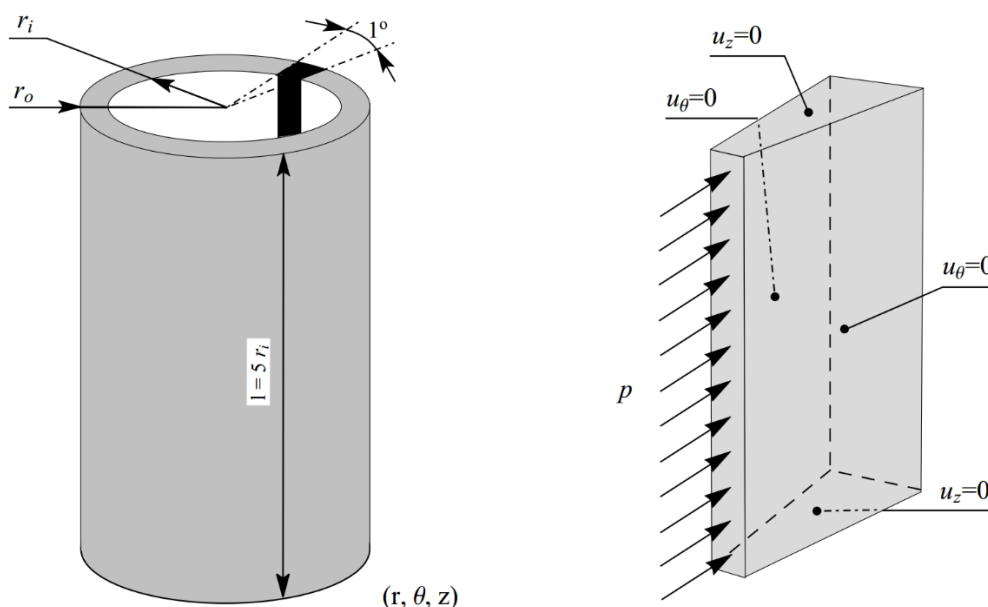


Slika 4.1. Dijagram toka za određivanje aktivnog naprezanja mišićnih stanica

4.3. Model aorte u programskom paketu FEAP

Uvođenjem metode konačnih elemenata i implementacijom modela rasta i rekonstruiranja arterije u programski paket FEAP moguće je proširiti osnosimetričnu geometriju na opću 3D geometriju čime je omogućeno analiziranje sakularnih aneurizmi što je jedan od ciljeva daljnjeg istraživanja.

Za analizu aorte u programskom paketu FEAP uzeta je osnosimetrična geometrija kako bi se dobiveni rezultati mogli usporediti s postojećim rezultatima semi-analičkih metoda. Zbog osnosimetrične geometrije i radi manjeg broja konačnih elemenata razmatran je segment stijenke arterije širine jednog stupnja. Geometrija navedenog modela zajedno s rubnim uvjetima može se vidjeti na slici 4.2.

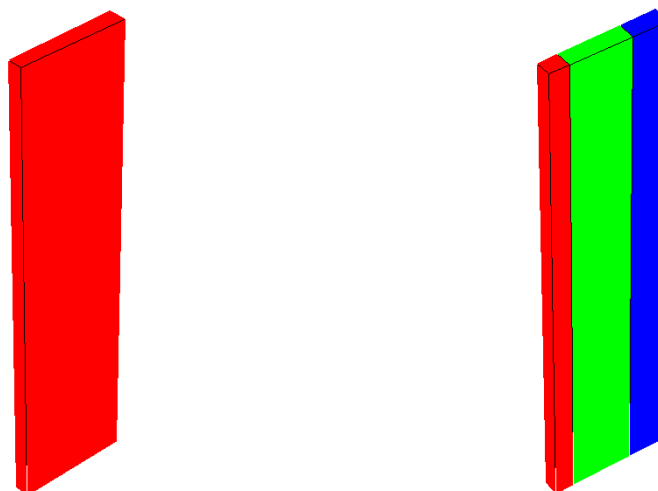


Slika 4.2. Geometrija proračunskog modela zajedno s rubnim uvjetima

Rubni uvjeti pomaka ograničuju pomake u smjeru osi z na gornjoj i donjoj strani modela te pomake u cirkularnom smjeru na bočnim stranama modela. S unutarnje strane stijenke model je opterećen s tlakom. Jedna od specifičnosti programskog paketa FEAP jest to da nije moguće direktno opteretiti određenu površinu s tlakom, već se tlak modelira kao materijal koji se pridružuje elementima koji su u doticaju s površinom koju želimo opteretiti s tlakom.

Napravljena su dva modela aorte. Prvi model je pojednostavljeni i stijenku aorte modelira kao jednoslojnu strukturu. Drugi model opisuje troslojnu strukturu aorte tako da svakom sloju zasebno zadaje svojstva u vidu drugačijim masenih udjela konstituenata i

njihovih svojstava. Na lijevoj strani slike 4.3. prikazan je jednoslojni model, dok je na desnoj strani prikazan troslojni model. Vanjske dimenzije jednog i drugog modela su jednake, a geometrija troslojnog modela podijeljena je na tri dijela sukladno volumnom udjelu svakog dijela. Visina, odnosno duljina razmatranog segmenta arterije je pet puta veća od unutarnjeg polumjera.



Slika 4.3. Jednoslojni (lijevo) i troslojni (desno) model aorte u programskom paketu FEAP

Tablica 4.1. Parametri korišteni pri modeliranju jednoslojnog i troslojnog modela

		Volumni udio	Polumjer / mm	Maseni udio elastina	Maseni udio mišićnih stanica	Maseni udio kolagenih vlakana			
						0°	90°	45°	135°
Jednoslojni model		1	10 - 11,2	0,312	0,320	0,138	0,138	0,046	0,046
Troslojni model	Intima	0,16	10 - 10,2015	0	0	0,1	0,1	0,4	0,4
	Medija	0,52	10,2015 - 10,8305	0,36	0,44	0,02	0,02	0,08	0,08
	Adventicija	0,32	10,8305 - 11,2	0,25	0	0,075	0,075	0,3	0,3

U tablici 4.1. prikazani volumni udjeli pojedinog sloja u troslojnom modelu, vrijednosti polumjera te maseni udjeli konstituenata u homeostatskim uvjetima. Tijekom analize rasta i rekonstruiranja aorte (G&R) ti parametri se mogu mijenjati ovisno o promjeni vanjskih uvjeta koji djeluju na stijenku arterije.

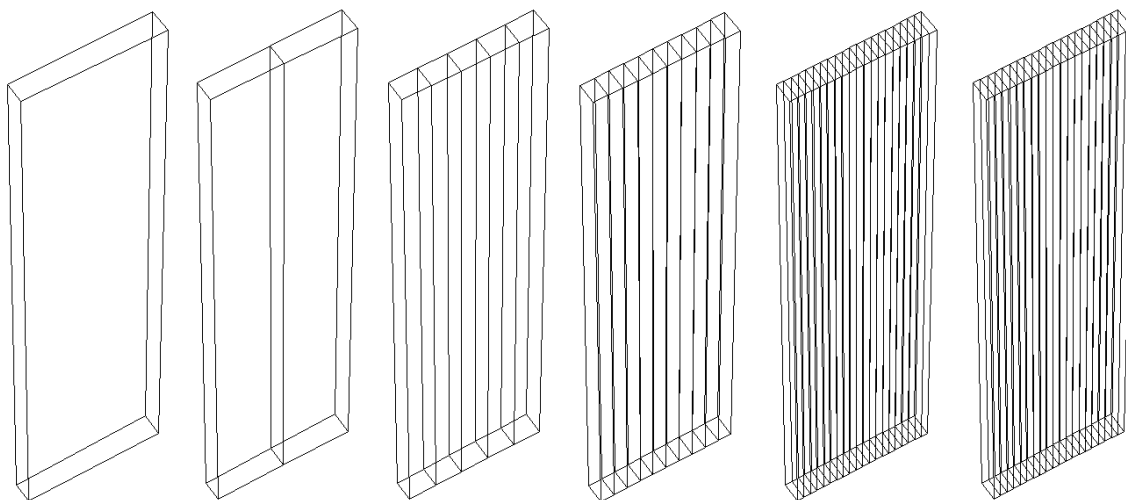
U tablici 4.2. prikazani su korišteni parametri elastina, mišićnih stanica i kolagenih vlakana te ostali parametri potrebni za analizu (G&R). Vrijednosti parametara uzete su prema vrijednostima iz dostupnih rezultata semi-analitičkih metoda.

Tablica 4.2. Korišteni parametri glavnih konstituenata arterije

Naziv parametra	Oznaka	Vrijednost
Parametri elastina		
Predistezanje elastina	G^e	1,2 - 1,4
Konstanta materijala c_1	c_1	0.071950
Parametri mišićnih stanica		
Predistezanje mišićnog vlakna	G^{SMC}	1,2
Konstanta materijala c_2^{SMC}	c_2^{SMC}	0.062068
Konstanta materijala c_3^{SMC}	c_3^{SMC}	3,5
Maksimalno naprezanje	T_{max}	0,1 MPa
Istezanje za maksimalno aktivno naprezanje	λ_M	2
Istezanje za aktivno naprezanje jednako nula	λ_0	0,4
Parametar za adaptaciju aktivnog istezanja	K^{akt}	1/20
Bazalna vrijednost omjera aktivnih molekula	C_B	0,68
Faktor skaliranja	C_S	20
Parametar u funkciji proizvodnje	K_σ^{SMC}	1
Parametar u funkciji proizvodnje	K_C^{SMC}	1
Parametar u funkciji razgradnje	K_h^{SMC}	$\ln(2)/70 \text{ dan}^{-1}$
Parametri kolagena		
Predistezanje kolagenog vlakna	G^{kol}	1,08
Konstanta materijala c_2^{kol}	c_2^{kol}	0.560371
Konstanta materijala c_3^{kol}	c_3^{kol}	22
Parametar u funkciji proizvodnje	K_σ^{kol}	2
Parametar u funkciji proizvodnje	K_C^{kol}	2
Parametar u funkciji razgradnje	K_h^{kol}	$\ln(2)/70 \text{ dan}^{-1}$
Ostali parametri		
Srednja gustoća stijenke	ρ	1050 kg/m ³
Dinamička viskoznost krvi	μ	$3,7 \cdot 10^{-9} \text{ Ns/mm}^2$
Homeostatsko naprezanje na unutarnjoj stijenci	τ_w^h	$5,06 \cdot 10^{-6} \text{ MPa}$
Homeostatski tlak	p_h	0,012 MPa

4.4. Odabir vremenskog koraka i gustoće mreže

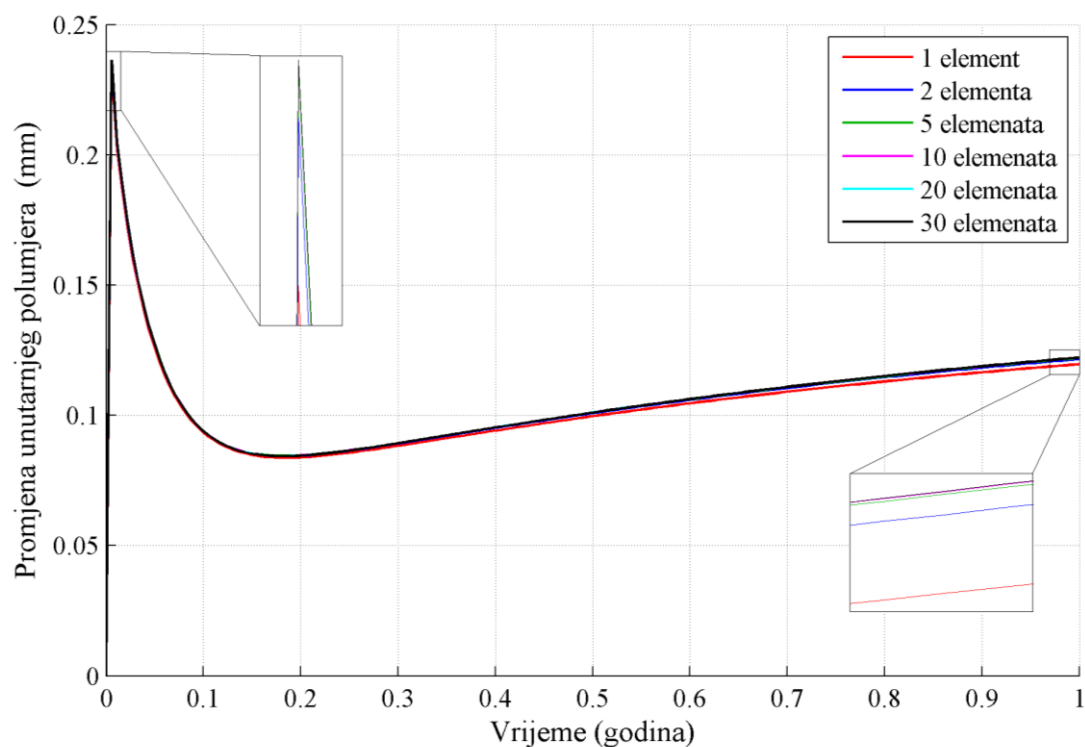
Kako bi se ispitao utjecaj broja konačnih elemenata na dobivene rezultate tj. kako bi se ispitala konvergencija rezultata, napravljena je analiza aorte s povećanjem krvnog tlaka za 50% za različite gustoće mreže proračunskog modela. Analiza povećanja tlaka razmatrana je zato što kod povećanja tlaka dolazi do naglih i relativno velikih promjena u geometriji i naprezanjima što se može uočiti iz slika 3.3. i 3.4. Jednoslojni proračunski model stijenke bio je diskretiziran s 1, 2, 5, 10, 20 i 30 heksaedarskih elemenata prvog reda, a mreže s navedenom diskretizacijom prikazane su na slici 4.4.



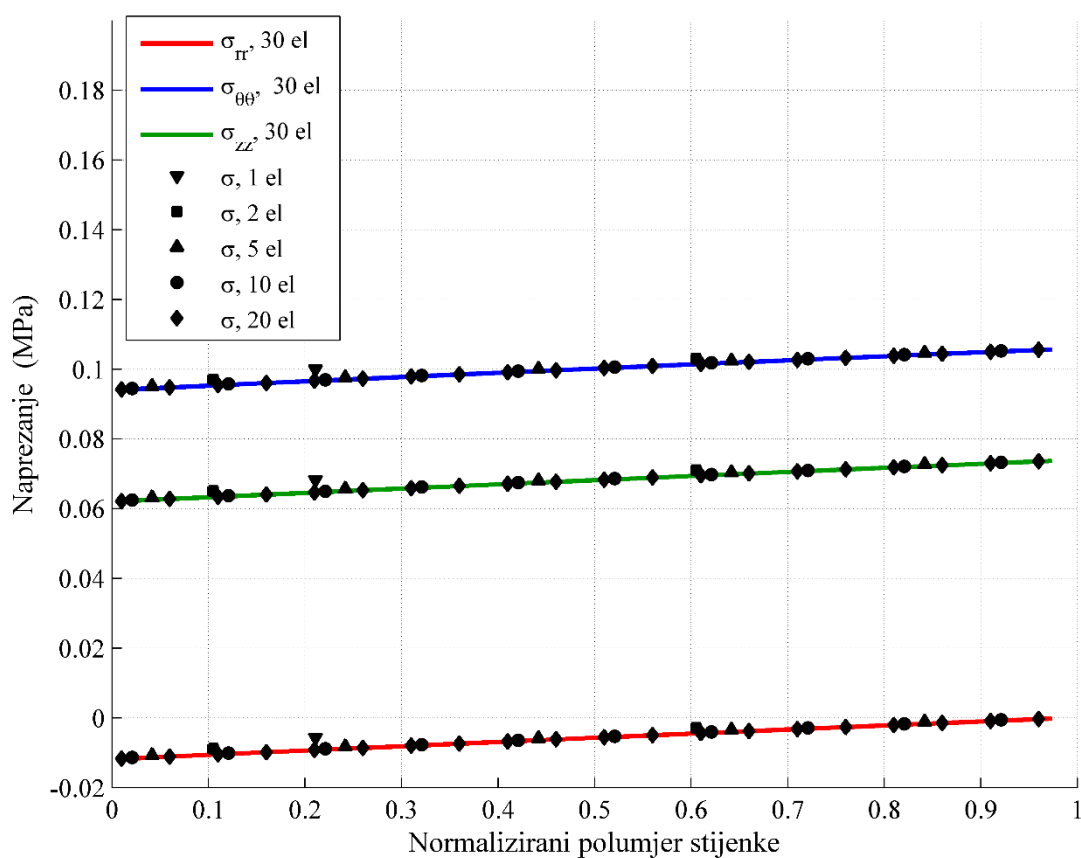
Slika 4.4. Različite mreže konačnih elemenata (1, 2, 5, 10, 20 i 30 elemenata) korištene za ispitivanje konvergencije pomaka i naprezanja

Za ocjenu i odabir mreže, promatrana je promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte tijekom vremena, te raspodjela naprezanja po debljini stijenke za različite gustoće mreže. Na slici 4.5. na kojoj je uspoređena promjena unutarnjeg polumjera stijenke u toku jedne godine, možemo vidjeti da se rezultati pomaka dobiveni pomoću mreža od 5, 10, 20 i 30 elemenata u potpunosti poklapaju tj. razlika nakon jedne godine je do 0,0001 mm ili 0,1%. Za mrežu od 2 i 1 elementa postoji na grafu vidljiva razlika od 0,5% za 2 elementa i 2,5% za 1 element.

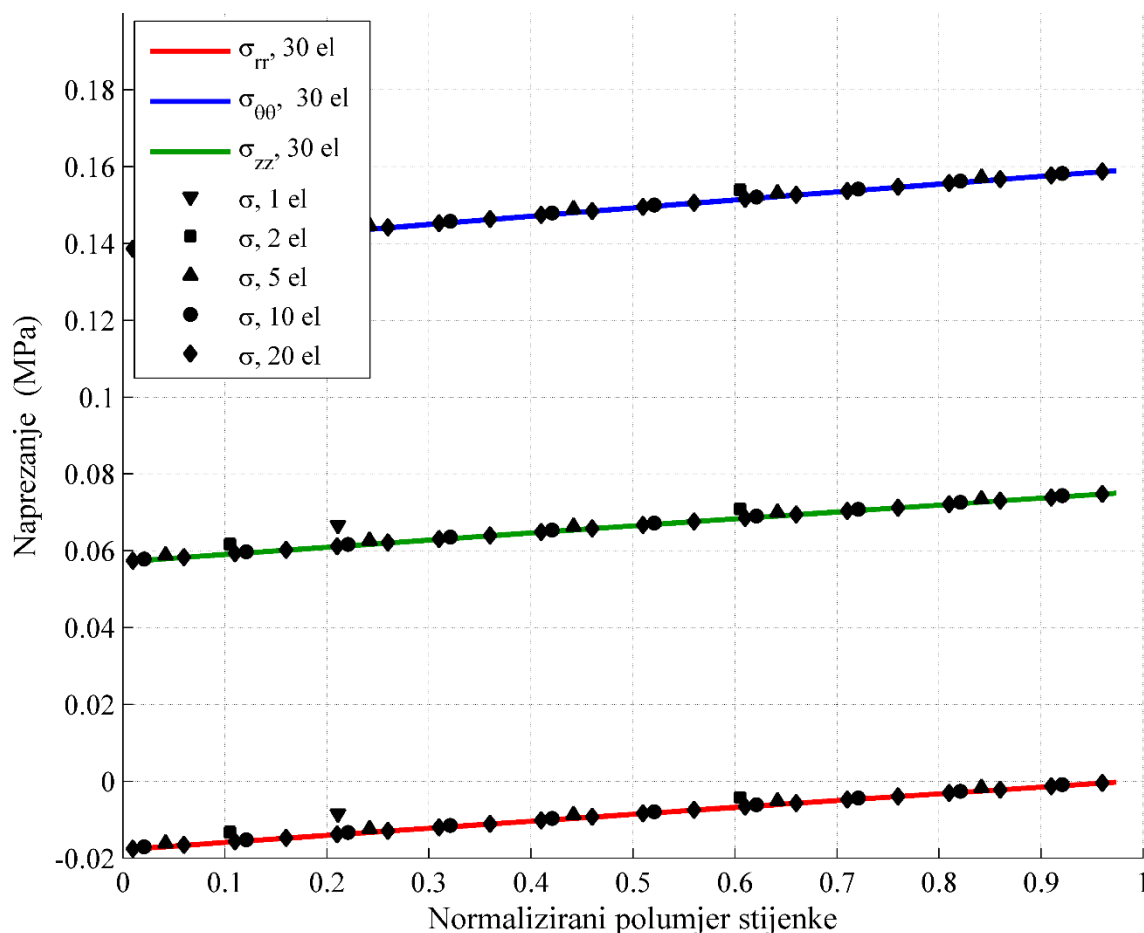
Nakon pomaka potrebno je još razmotriti konvergenciju naprezanja. Na slikama 4.6. i 4.7. punom linijom prikazana je raspodjela radijalnog, cirkularnog i aksijalnog naprezanja po debljini stijenke aorte za mrežu od 30 elemenata, a markerima je prikazano dobiveno naprezanje u integracijskim točkama pomoću mreža od 1 do 20 elemenata. Slika 4.6. prikazuje raspodjelu naprezanja u početnom trenutku kad je aorta u homeostazi, a slika 4.7. u 2 koraku kad se događa skok u povećanju polumjera zbog povećanja tlaka.



Slika 4.5. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreža proračunskog modela



Slika 4.6. Radijalno, cirkularno i aksijalno naprezanje stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreže proračunskog modela u početnom trenutku (homeostaza)



Slika 4.7. Radijalno, cirkularno i aksijalno napreznja stijenke aorte pri povećanju tlaka od 50% za različite gustoće mreže proračunskog modela u drugom vremenskom koraku

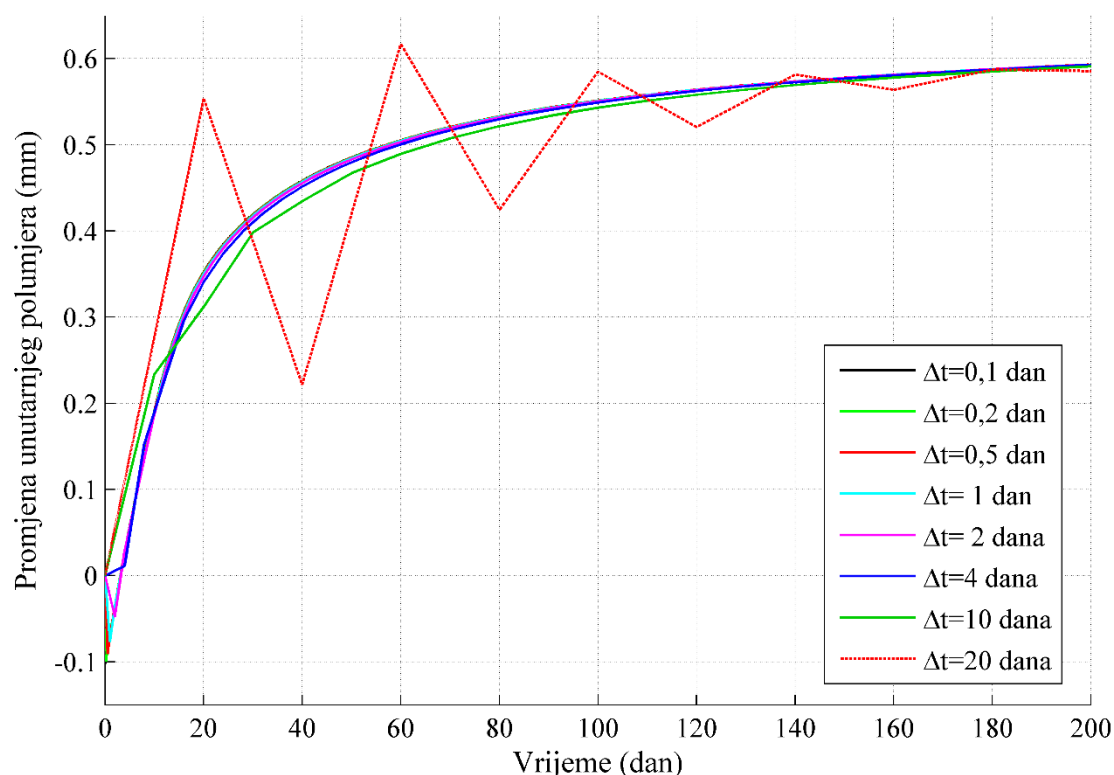
Osim za razmatranje promjene napreznja za različite gustoće mreže, slike 4.6. i 4.7. zanimljive su jer su na njima prikazane raspodjele napreznja po debljini stijenke aorte. Može se vidjeti da je raspodjela napreznja po debljini stijenke linearna za sva tri normalna napreznja, a u slučaju homeostaze raspodjela napreznja se približava konstantnoj. Također može se uočiti da je gradijent povećanja napreznja prema vanjskom rubu stijenke jednak za sva tri normalna napreznja, što nije nužno slučaj.

Ako promotrimo slike 4.6. i 4.7. vidimo da se dobivena napreznja sa mrežama od 10 i 20 elemenata nalaze na liniji napreznja dobivenoj za referentnu mrežu od 30 elemenata. Napreznja dobivena pomoću mreže od 5 i manje elemenata vidljivo odstupaju od referentnog iako razlika nije velika (do 4% za mrežu od jednog elementa). Dobivena odstupanja su relativno mala jer nema velikih gradijenata u raspodjeli napreznja. Korišteni konačni elementi su prvog reda i oni mogu opisati samo konstantnu raspodjelu napreznja po elementu, međutim na slikama je prikazana linearna raspodjela napreznja zbog linearne interpolacije između vrijednosti napreznja u integracijskim točkama susjednih elemenata.

Na temelju usporedbe rezultata pomaka tj. promjene unutarnjeg polumjera stijenke te raspodjele naprezanja, odabrana je mreža sa 10 konačnih elemenata. Mreža od 5 elemenata daje sasvim zadovoljavajuće rezultate za pomak, međutim mreža od 10 konačnih elemenata daje točnije rezultate naprezanja pri čemu je odstupanje u odnosu na referentnu mrežu od 30 elemenata manje od 1%. Točnost naprezanja bitna je, jer naprezanje direktno utječe na proizvodnju i razgradnju konstituenata stijenke.

Nakon odabira mreže, razmatrano je kako je promjena vremenskog koraka utječe na dobivene rezultate. Pri analizama za odabir mreže vremenski korak bio je 2 dana, a ovdje će se razmatrati vremenski koraci od 0,1 dan do 20 dana. Analizirat će se slučajevi povećanja protoka od 20% te slučajevi povećanja tlaka za 50% s različitim vremenskim koracima. Analize su napravljene na jednoslojnom modelu aorte diskretiziranom s 10 konačnih elemenata.

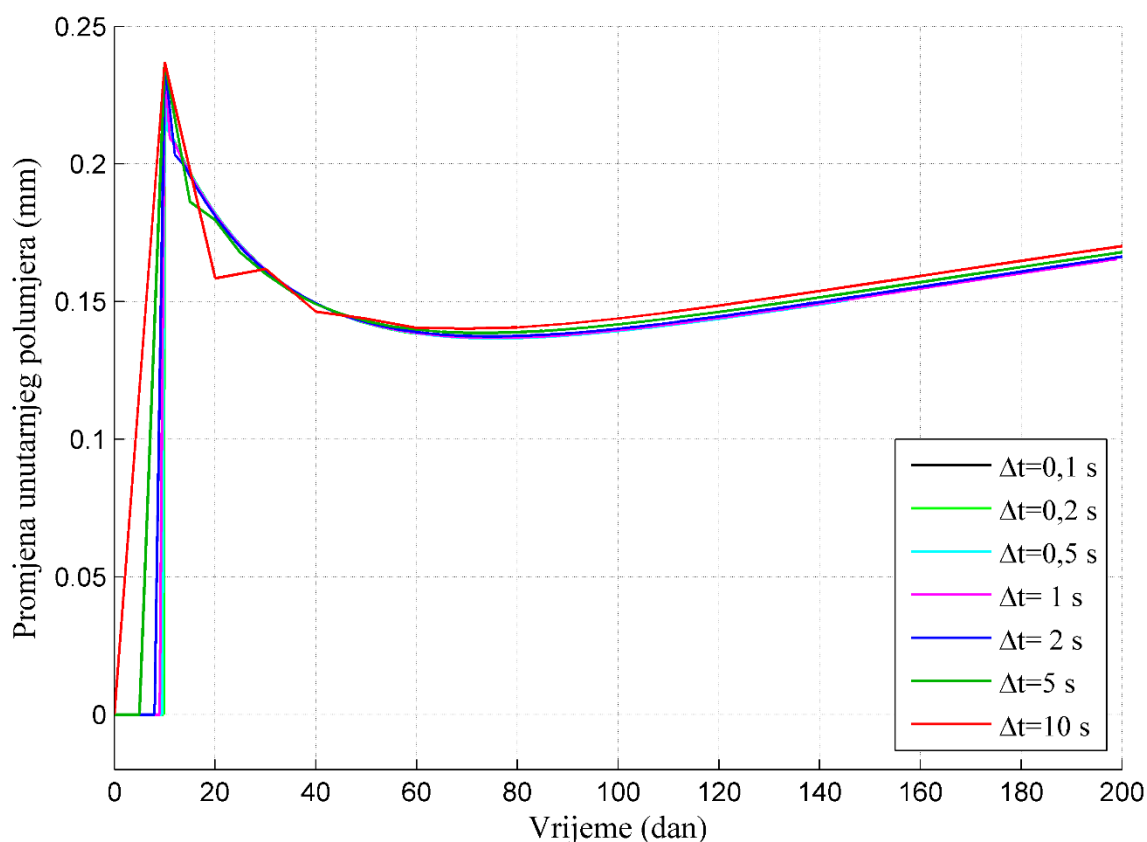
Na slici 4.8 prikazani su rezultati promjene unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju protoka od 20% za modele s različitom vremenskom diskretizacijom od 0,1 do 20 dana. Kao što se vidi na slici rezultati svih analiza s vremenom konvergiraju prema istom povećanju polumjera. Razlike su najviše vidljive na početku kad se događa negativni skok u



Slika 4.8. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke pri povećanju protoka od 20% za proračunske modele s različitim vremenskim koracima

promjeni unutarnjeg polumjera stijenke te u razdoblju od 15-tog do 60-tog dana. Navedeni negativni skok polumjera posljedica je numeričkog modela, a ne fizikalnog ponašanja aorte. Na slici se vidi da se krivulje za vremenske korake manje 4 dana daju jako bliska rješenja koja s vremenom postaju sve bliža. Kod vremenskog koraka od 10 dana vidljivi su lomovi krivulje i veća odstupanja od referentnog modela s vremenskim korakom od 0,1 dan. Pri vremenskom koraku od 20 dana došlo je do velikih oscilacija u polumjeru koje su se s vremenom smanjivale. Oscilacije nastaju zato što se u jednom koraku, zbog povećanog parametra ΔC (posljedica promjene posmičnog naprezanja uslijed promjene protoka) u funkciji proizvodnje, proizvede više mase nego što je potrebno za ravnotežno stanje. U sljedećem koraku je obrnuta situacija pa se proizvede premalo mase i tako dalje.

Na slici 4.9. prikazani su rezultati promjene unutarnjeg polumjera stijenke aorte pri povećanju protoka od 20% za modele s različitim vremenskom diskretizacijom od 0,1 do 10 dana. Analogno kao i za prethodni slučaj s povećanjem protoka može se zaključiti da vremenski koraci od 5 dana i manje daju prihvatljive rezultate. Kod povećanja tlaka već sa vremenskim korakom od 10 dana dolazi do pojave oscilacija.



Slika 4.9. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke pri povećanju tlaka od 50% za proračunske modele s različitim vremenskim koracima

Na temelju rezultata analize vremenskog koraka, odlučeno je da će se u narednim analizama koristiti vremenski koraci veličine od 1 do 2 dana, ovisno o dužini razmatranog razdoblja. Vremenski koraci manji od 1 dan su skupi u vidu računalnih resursa i zbog tog se izbjegavaju ukoliko nisu potrebni. Za razmatranje dužih vremenskih razdoblja, reda veličine desetljeća, mogu se koristiti vremenski koraci i veći od 10 dana, međutim potrebno je prije tog napraviti verifikaciju vremenskog koraka za konkretni primjer na nekom kraćem razdoblju, da bi se osigurala pouzdanost rezultata.

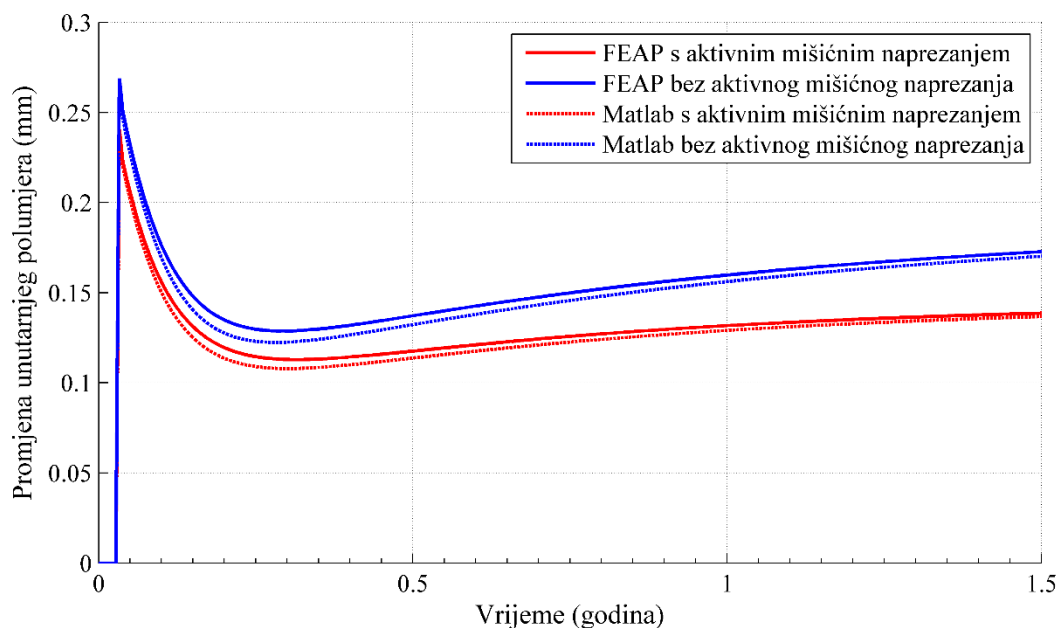
5. REZULTATI

5.1. Usporedba rezultata prije i poslije uvođenja aktivnog doprinosa mišićnih stanica

U četvrtom poglavlju opisana je implementacija aktivnog dijela naprezanja mišićnih stanica u računalni kod programskog paketa FEAP. U ovom dijelu uspoređeno je kako se dodatno aktivno naprezanje utječe na dobivene rezultate ponašanja aorte. Analizirani su slučajevi povećanja tlaka od 40% i smanjenja tlaka od 20% te slučajevi povećanja protoka od 30% i smanjenja protoka od 20%. Navedene analize provedene su sa i bez uključenog dijela aktivnog naprezanja mišićnih stanica na jednoslojnom i troslojnom modelu aorte, a rezultati su osim međusobno, uspoređeni i s rezultatima semi-analitičke analize provedene u programskom paketu Matlab.

5.1.1. Slučaj povećanja tlaka

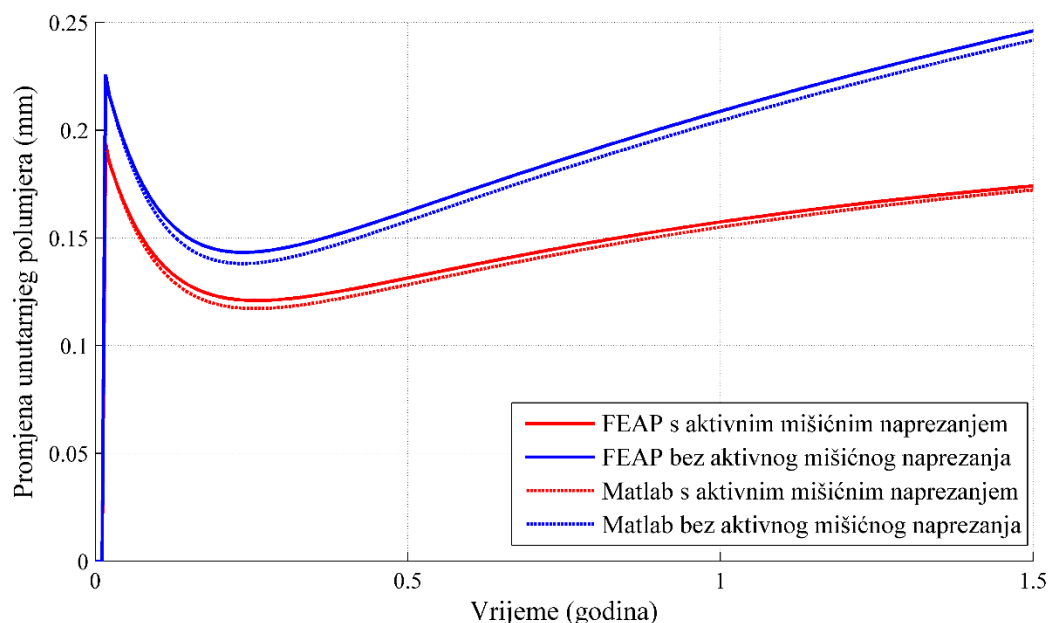
Na slici 5.1. vidi se da pri povećanju tlaka dodatni aktivni dio naprezanja mišićnih stanica uzrokuje manje povećanje unutarnjeg polumjera stijenke što je očekivano jer mišićna vlakna se stežu i preuzimaju više naprezanja. Ako se usporede rezultati iz FEAP-a s onima iz Matlaba, vidi se da su približno jednaki. Mala razlika u pomaku je bila i očekivana, budući da FEAP pomake mjeri u integracijskim točkama konačnog elementa, a Matlab u točkama diskretizacije polumjera koje se podudaraju s čvorovima elemenata u FEAP-u.



Slika 5.1. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje tlaka od 40% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica

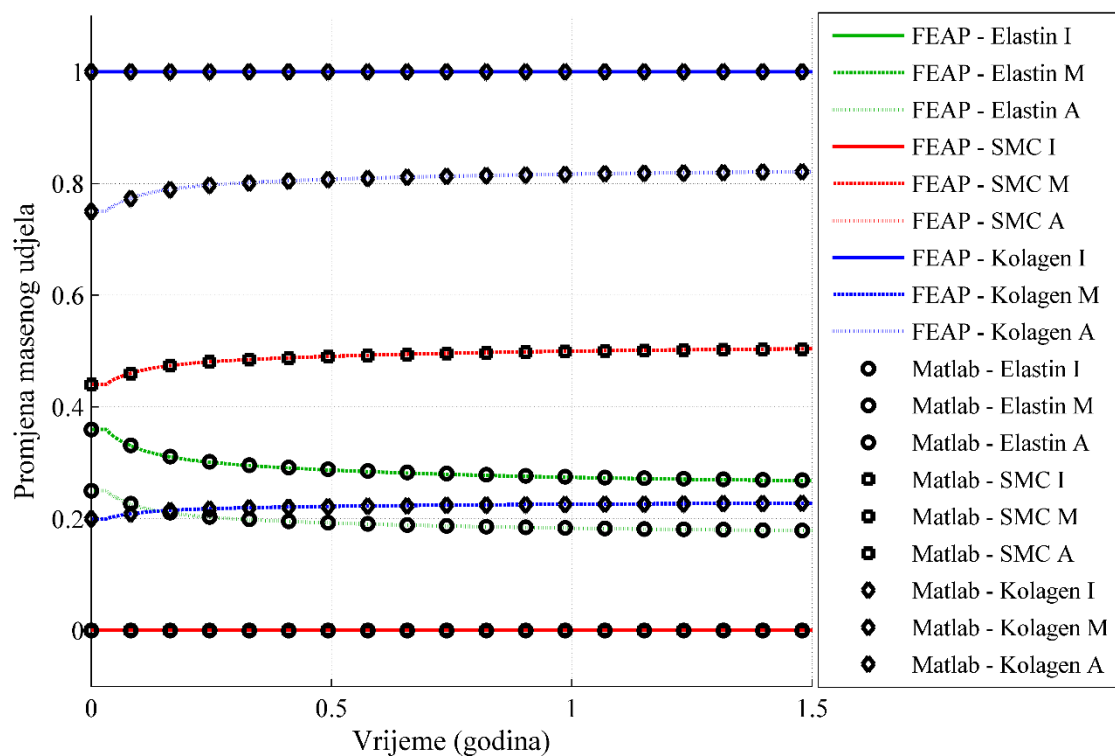
Vidljiva razlika na dijagramu reda je veličine udaljenosti između čvora i integracijske točke konačnog elementa za korištenu diskretizaciju tj. veličinu elementa, pa se može zaključiti da se dobiveni rezultati poklapaju.

Na slici 5.2. prikazani su rezultati za isto povećanje tlaka, ali za jednoslojni model aorte. Maseni udjeli konstituenata odgovaraju prosječnom masenom udjelu u troslojnom modelu. Kao i u prethodnom slučaju vidljivo je poklapanje pomaka iz FEAP-a i Matlaba te analogno (slično) ponašanje sa i bez uključenog aktivnog dijela, uz činjenicu da su ovdje veće razlike između rezultata s uključenim i isključenim aktivnim dijelom. Kod jednoslojnog modela vidljiv je manji početni skok u polumjeru te kasniji brži i veći rast polumjera. Ako pogledamo stijenk u aorte kao cjelinu, prosječni maseni udjeli glavnih konstituenata su jednaki, međutim njihov raspored po debljini nije isti. Iz toga se može zaključiti da raspored i položaj konstituenata u stijenci aorte ima bitnu ulogu. Nije isto nalaze li se mišićne stanice samo u mediji ili su jednoliko raspoređene po cijeloj debljini stijenke.

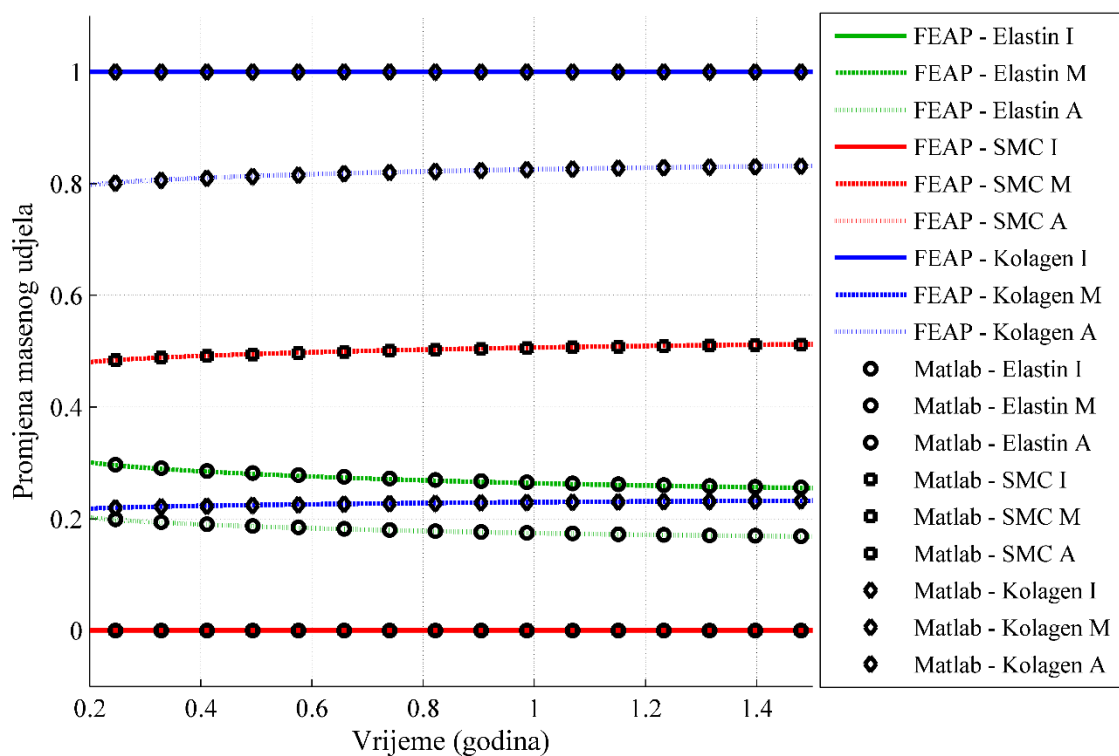


Slika 5.2. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje tlaka od 40% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprežanja mišićnih stanica

Na slici 5.3. i 5.4. se vidi kako se za promatrani slučaj maseni udjeli glavnih konstituenata mijenjaju tijekom vremena po pojedinim slojevima aorte za troslojni model sa i bez aktivnog dijela naprežanja mišićnih stanica. Rezultati iz FEAP-a su ponovo uspoređeni s onima iz Matlaba i može se vidjeti da se u potpunosti poklapaju.



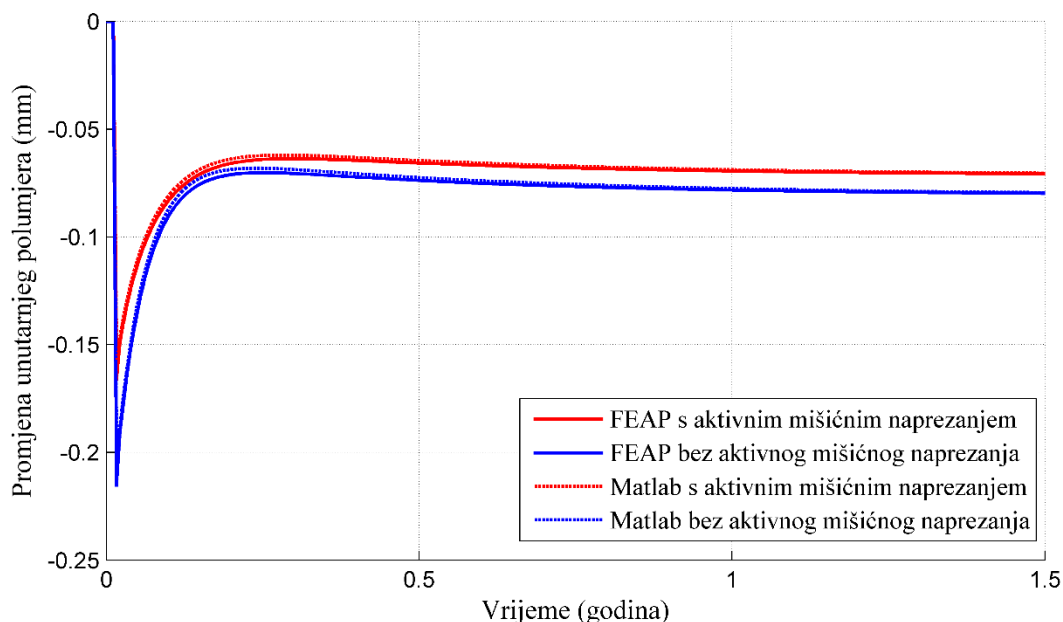
Slika 5.3. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje tlaka od 40% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica



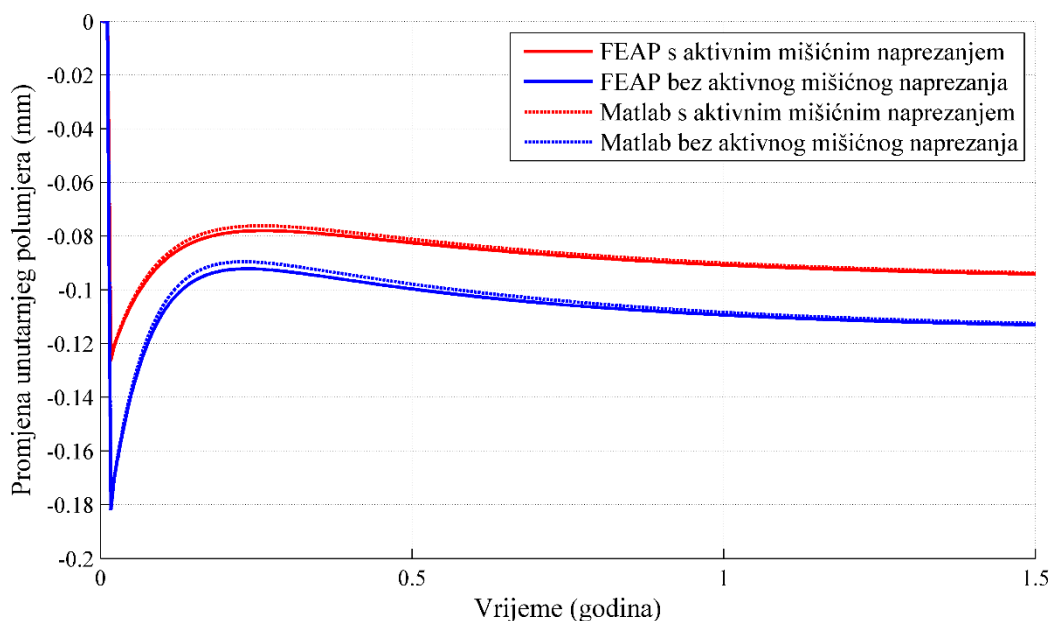
Slika 5.4. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje tlaka od 40% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica

5.1.2. Slučaj smanjenja tlaka

Na slici 5.5. vidi se da pri smanjenju tlaka dodatni aktivni dio naprezanja mišićnih stanica, kao i u slučaju povećanja tlaka, uzrokuje manju promjenu unutarnjeg polumjera stijenke. Također je vidljivo jako dobro poklapanje rezultata iz FEAP-a i Matlaba.

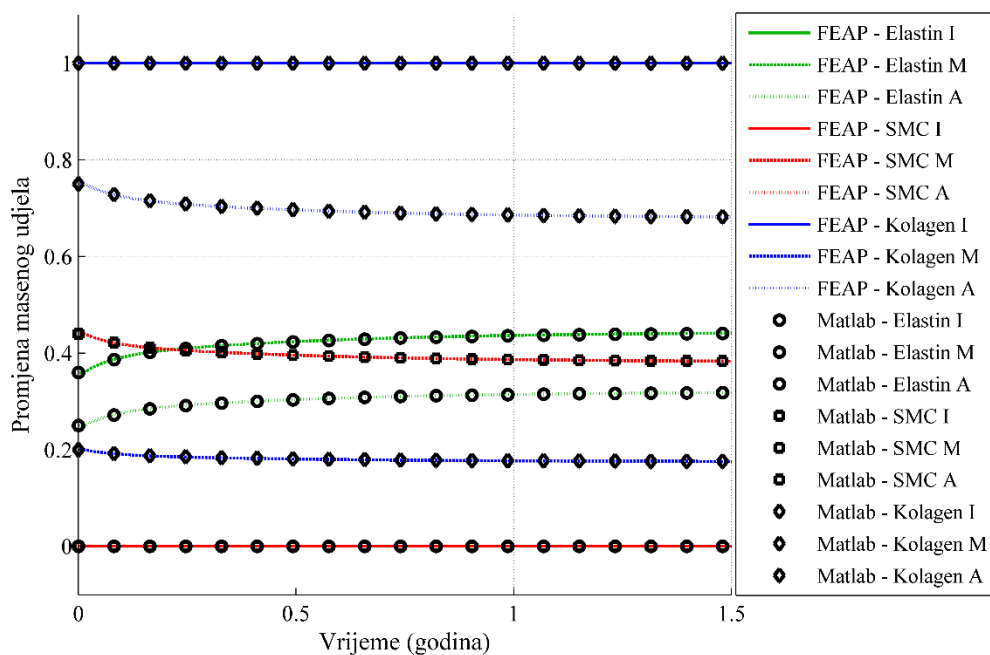


Slika 5.5. Promjene unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje tlaka od 20% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica

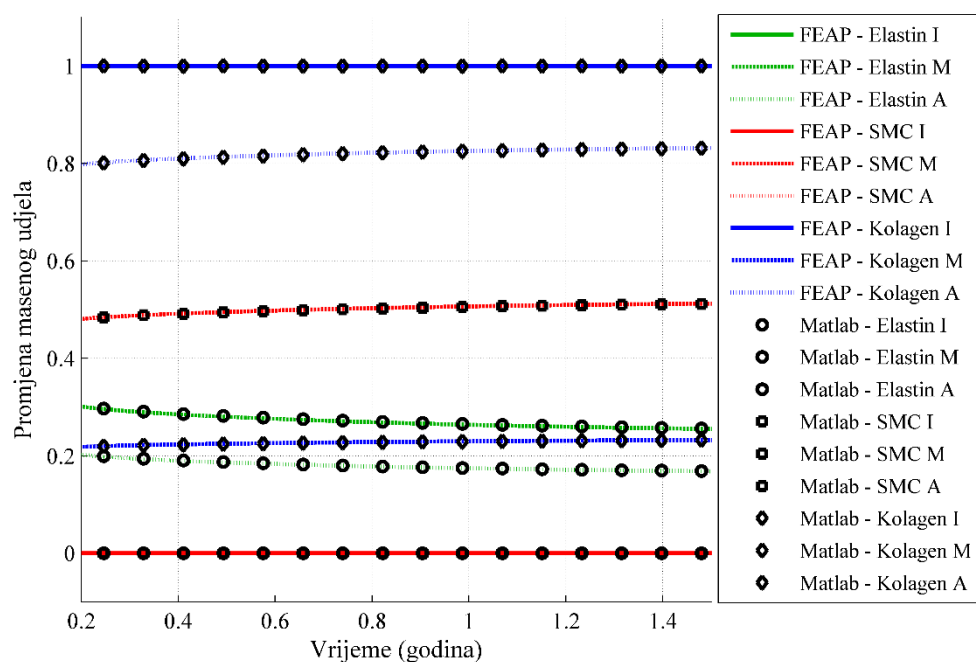


Slika 5.6. Promjene unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje tlaka od 20% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica

Na slici 5.6. prikazana je promjena polumjera za isto smanjenje tlaka, ali za jednoslojni model. Kao i u slučaju povećanja tlaka vidljiva je veća razlika između rezultata sa i bez aktivnog naprezanja te manji početni skok polumjera i veći konačni polumjer. Na slikama 5.7 i 5.8. vidi se poklapanje rezultata iz FEAP-a i Matlaba za promjene masenih udjela konstituenata po slojevima za troslojni model sa i bez aktivnog naprezanja mišićnih stanica.



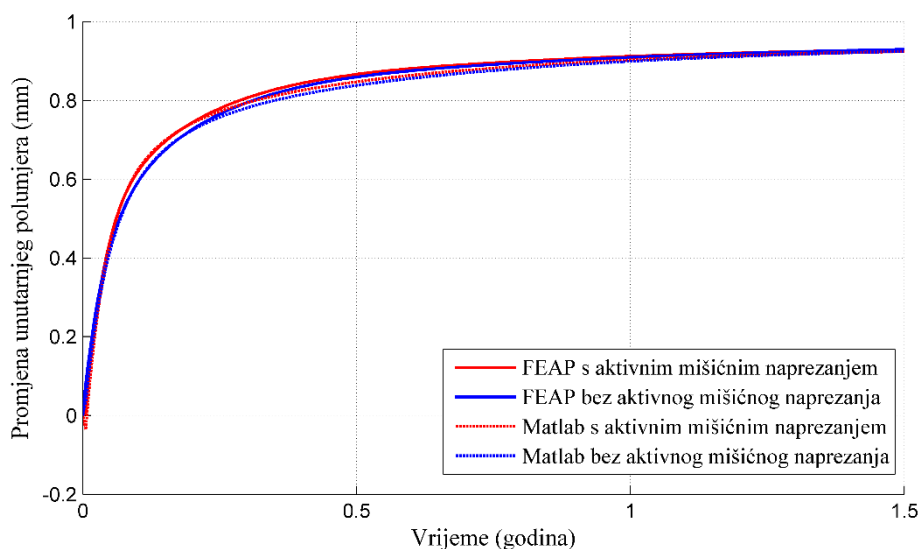
Slika 5.7. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenje tlaka od 20% s uključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica



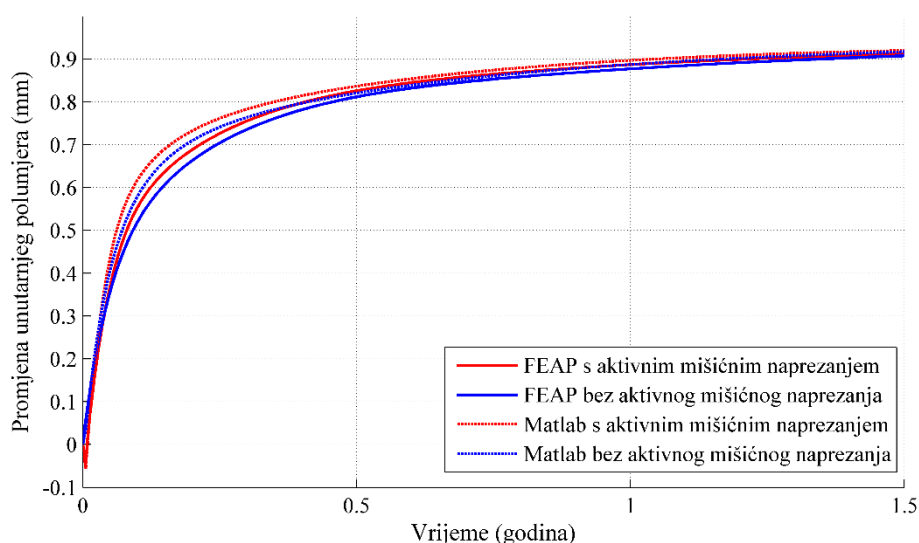
Slika 5.8. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenje tlaka od 20% s isključenim aktivnim naprezanjem mišićnih stanica

5.1.3. Slučaj povećanja protoka

Na slici 5.9. vidi se da pri povećanju protoka nema velike razlike u rezultatima modela s uključenim i isključenim aktivnim naprežanjem mišićnih stanica. Malo manja promjena polumjera je za model s isključenim aktivnim naprežanjem, što se jasnije vidi u rezultatima za jednoslojni model. I u ovom slučaju, jednoslojni model ima veću razliku između rezultata s uključenim i isključenim aktivnim dijelom nego troslojni model. Poklapanje rezultata FEAP-a s onima iz Matlaba je za oba modela u zadovoljavajućim granicama pri čemu kod jednoslojnog modela postoji malo veće odstupanje u početnom dijelu.

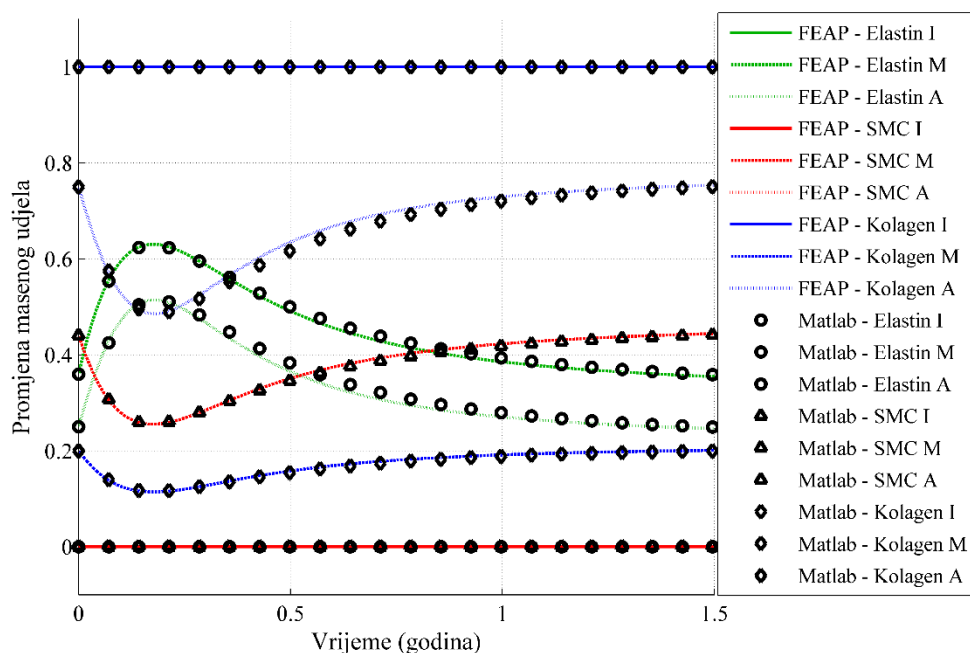


Slika 5.9. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje protoka od 30% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprežanja mišićnih stanica

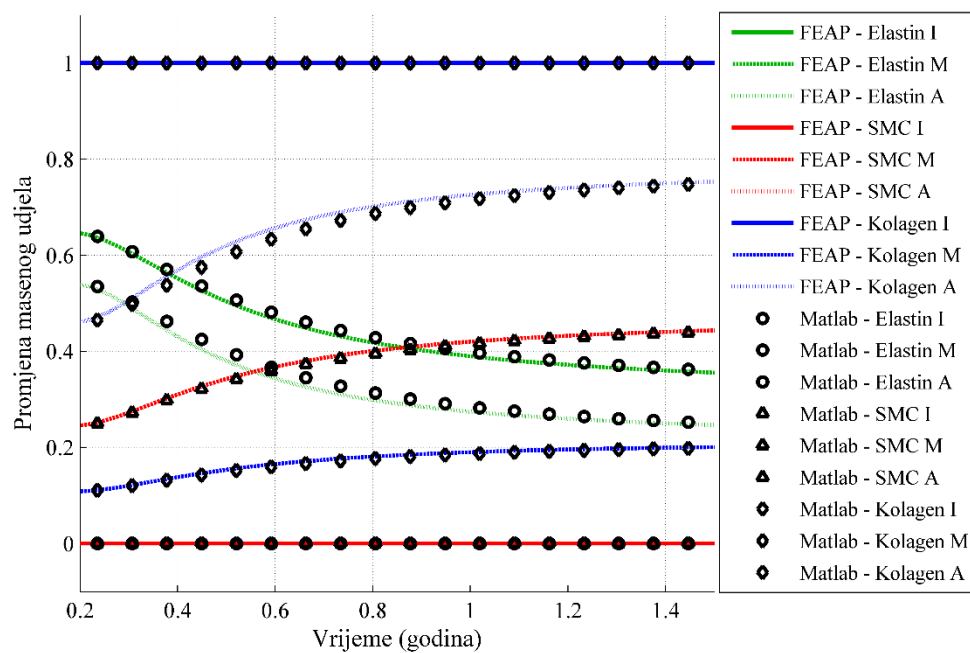


Slika 5.10. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za povećanje protoka od 30% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprežanja mišićnih stanica

I za ovaj slučaj na slikama 5.11. i 5.12. prikazano je kako se mijenja masa konstituenta tokom vremena po pojedinim slojevima aorte za troslojni model s uključenim i isključenim aktivnim naprežanjem. Kao i u prethodna dva slučaja, vidljivo je poklapanje rezultata iz FEAP-a i Matlaba.



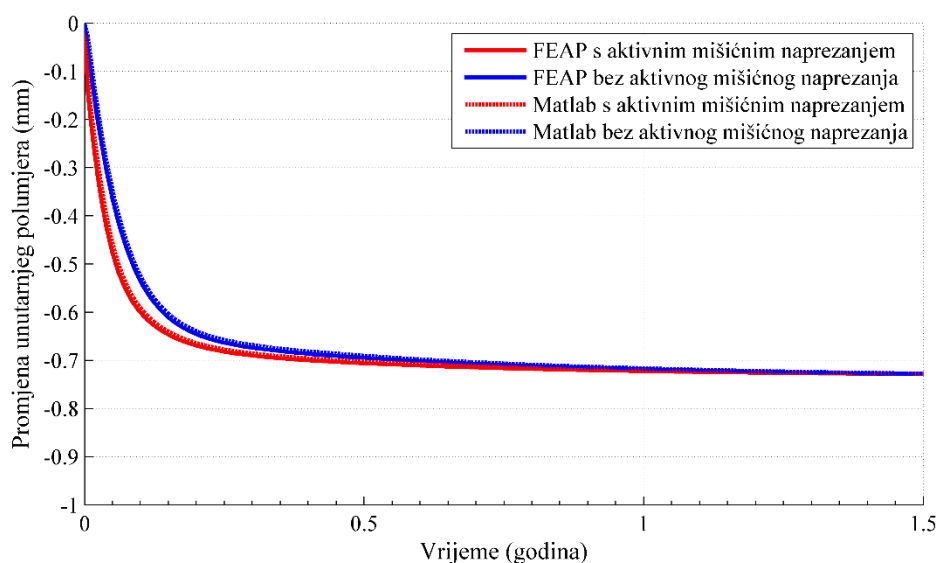
Slika 5.11. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje protoka od 30% s uključenim aktivnim naprežanjem mišićnih stanica



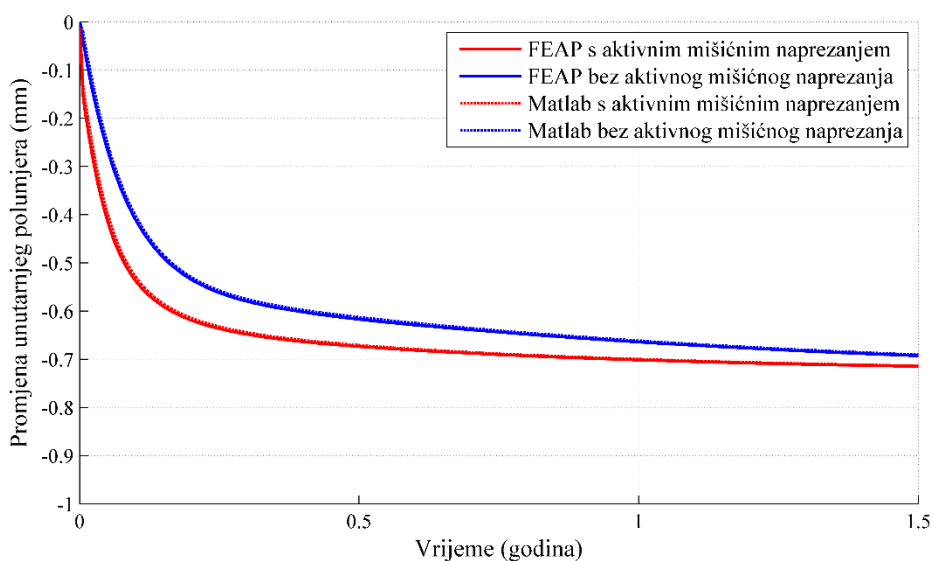
Slika 5.12. Promjena masenih udjela po slojevima za povećanje protoka od 30% s isključenim aktivnim naprežanjem mišićnih stanica

5.1.4. Slučaj smanjenja protoka

Pri smanjenju protoka, kao što se vidi na slikama 5.13. i 5.14., model s uključenim aktivnim mišićnim naprežanjem daje bržu, ali ne i konačno veću, promjenu polumjera. Naime, pri smanjenju protoka, mišićna vlakna aktivnom kontrakcijom doprinose bržoj promjeni polumjera na novu ravnotežnu vrijednost. Kao i u prethodnim slučajevima razlike u aktivnom naprežanju su izraženije kod jednoslojnog modela, a kod oba modela vidljivo je jako dobro poklapanje rezultata iz FEAP-a i iz Matlaba.

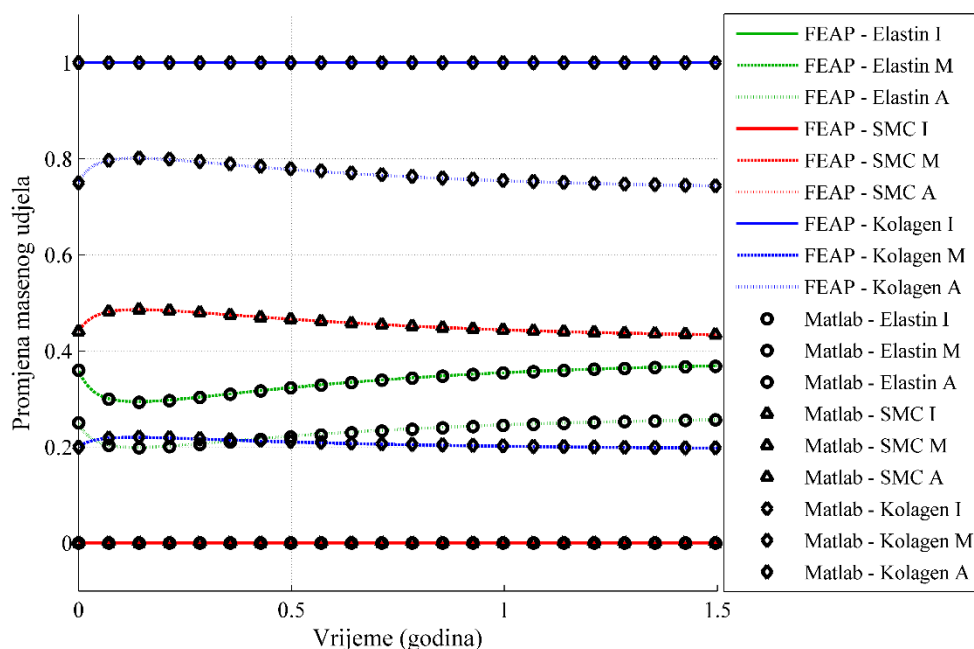


Slika 5.13. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje protoka od 20% za troslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprežanja mišićnih stanica

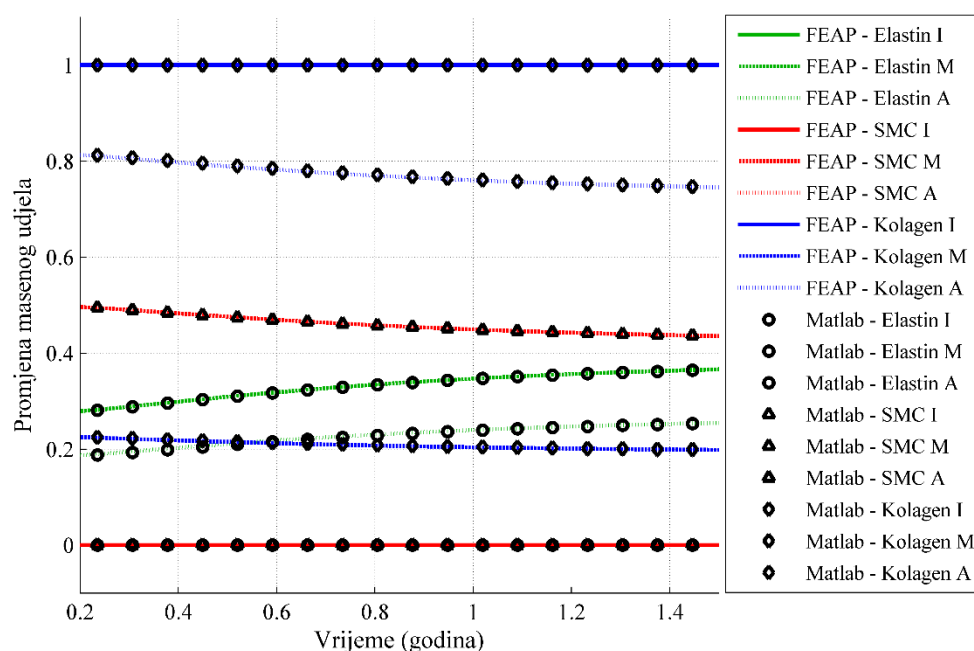


Slika 5.14. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena za smanjenje protoka od 20% za jednoslojni model aorte u FEAP-u i Matlabu, sa i bez aktivnog naprežanja mišićnih stanica

Kao i u prethodim slučajevima i ovdje je na slikama 5.11. i 5.12. prikazano kako se mijenja masa konstituenata u vremenu po pojedinim slojevima aorte za troslojni model s uključenim i isključenim aktivnim naprežanjem. Također, vidljivo je poklapanje rezultata iz FEAP-a i Matlaba.



Slika 5.15. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenju protoka od 20% s uključenim aktivnim naprežanjem mišićnih stanica



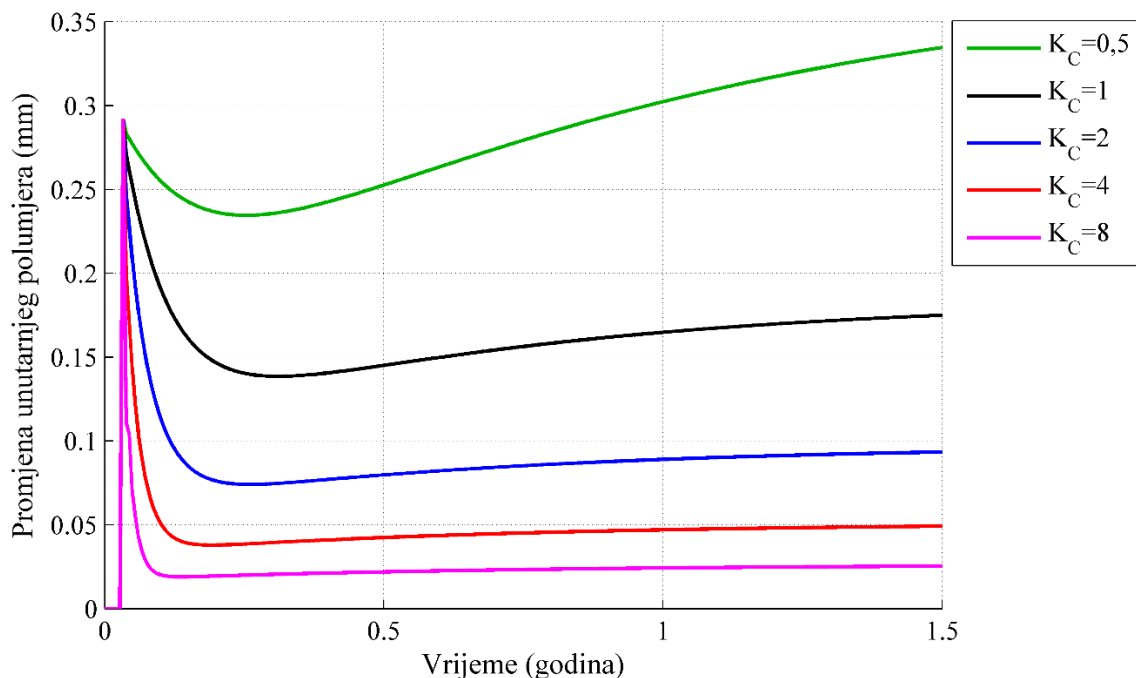
Slika 5.16. Promjena masenih udjela po slojevima za smanjenju protoka od 20% s isključenim aktivnim naprežanjem mišićnih stanica

5.2. Utjecaj pojedinih parametara na ponašanje aorte

K_C i K_σ su parametri u funkciji proizvodnje koja je već navedena u (2.49), a glasi:

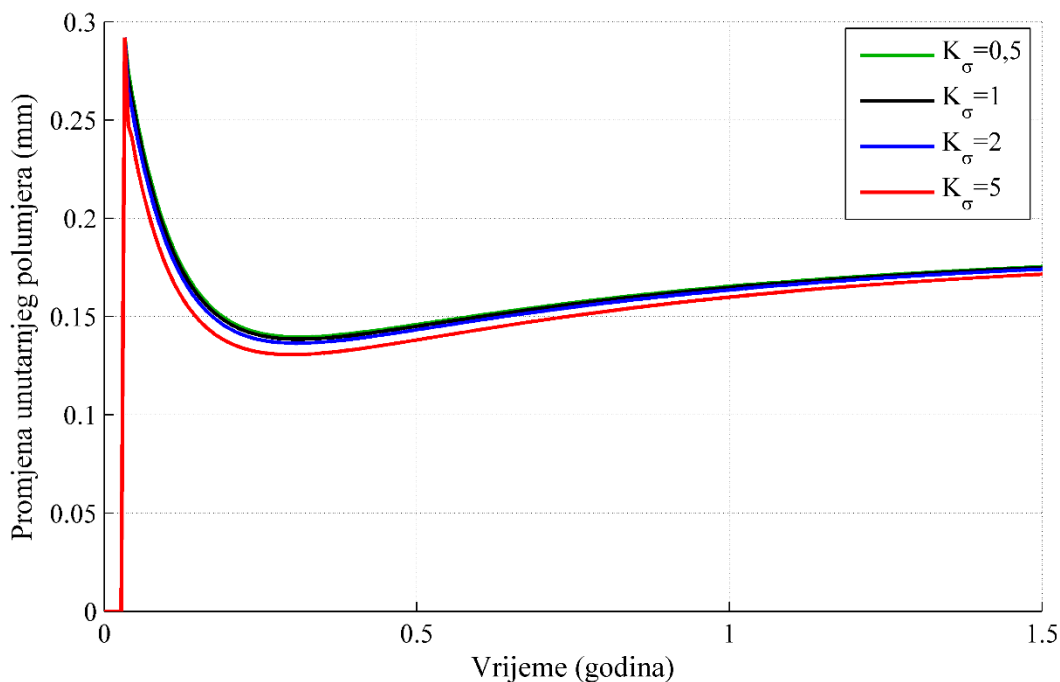
$$m^k(\tau) = m_B^k \left[1 + K_\sigma^k \Delta\sigma(\tau) + K_C^k \Delta C(\tau) \right]. \quad (5.1)$$

Parametar K_σ^k govori u kojoj mjeri proizvodnja mase konstituenata ovisi o promjeni naprezanja što se vidi u izrazu (2.50), dok K_C^k govori u kojoj mjeri proizvodnja ovisi o promjeni omjera vazokonstriktora i vazodilatatora. Iz same funkcije proizvodnje (5.1) može se pretpostaviti da će povećanje parametara K_C^k i K_σ^k uzrokovati povećanu proizvodnju mase. U ovom dijelu razmotrit će se na koji način se promjena tih parametara odražava na ponašanje stijenke aorte. Analizirani su slučajevi povećanja tlaka od 50% i povećanja protoka za 30% za različite parametre K_C i K_σ na troslojnom modelu aorte. Na slici 5.17. gdje su prikazani rezultati analiza za povećanje tlaka od 50%, može se vidjeti da će se za veći parametar K_C unutarnji polumjera brže i više približiti svojoj prvobitnoj vrijednosti prije povećanja tlaka, što je razumljivo jer se zbog većeg K_C proizvede više mase pa su ukupna naprezanja a time i deformacije stijenke manje.



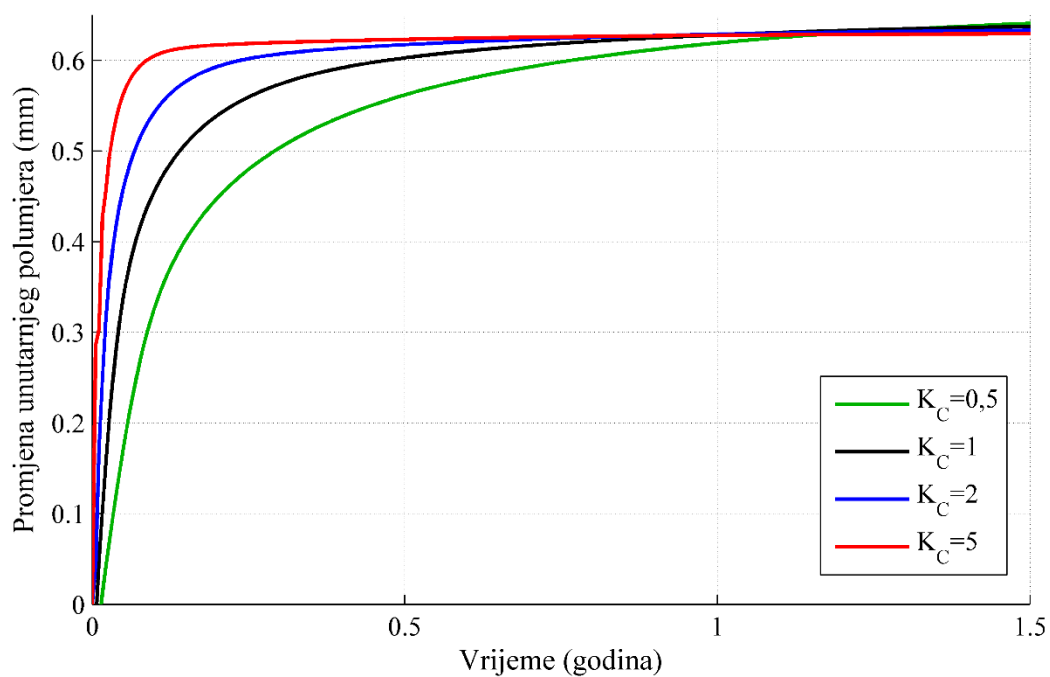
Slika 5.17. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju tlaka od 50% za različite parametre K_C ($K_\sigma = 1$)

Promjena parametra K_σ manje utječe na promjenu unutarnjeg polumjera stijenke pri povećanju tlaka nego parametar K_C , što se može vidjeti na slici 5.18. Povećanjem parametra K_σ iz istog razloga kao i kod povećanja K_C dolazi do manjih promjena unutarnjeg polumjera.

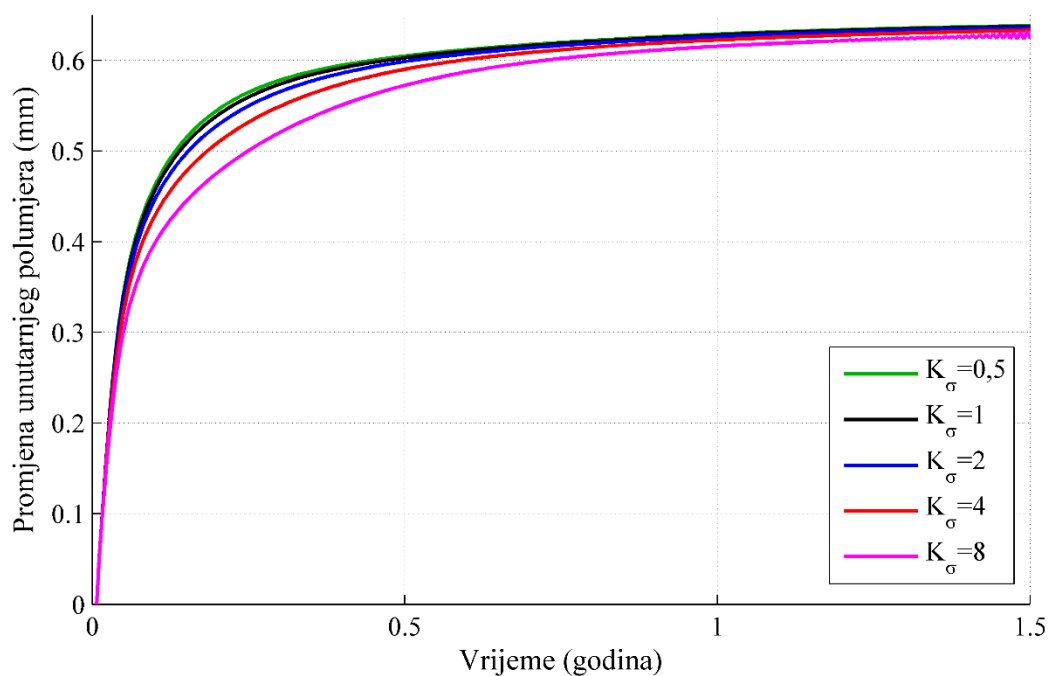


Slika 5.18. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju tlaka od 50% za različite parametre K_σ ($K_C = 1$)

Utjecaj promjene K_C i K_σ ispitan je i na slučaju promjene protoka od 30%. Slučaj promjene protoka razlikuje se od slučaja promjene tlaka po tome što se promjena protoka prvenstveno odražava na promjenu posmičnog naprezanja na unutarnjoj stijenci, a promjena tlaka na promjenu naprezanja u stijenci aorte. Zbog tog razloga utjecaj parametara je različit za oba slučaja jer K_C je vezan uz promjenu posmičnog naprezanja na stijenci, a K_σ uz promjenu naprezanja u stijenci aorte. Na slici 5.19. može se vidjeti da povećanje K_C ubrzava promjenu polumjera stijenke, dok povećanje K_σ usporava promjenu polumjera (slika 5.20.).



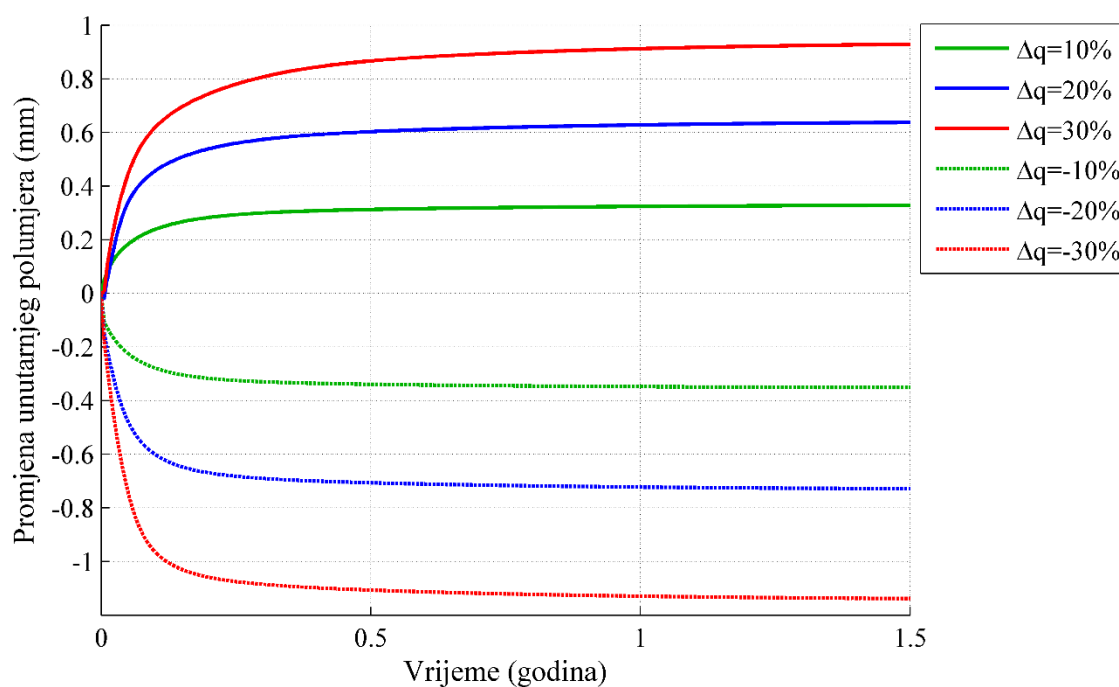
Slika 5.19. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju protoka od 20% za različite parametre K_C ($K_\sigma = 1$)



Slika 5.20. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke tokom vremena pri povećanju protoka od 20% za različite parametre K_σ ($K_C = 1$)

5.3. Utjecaj promjene protoka krvi na aortu

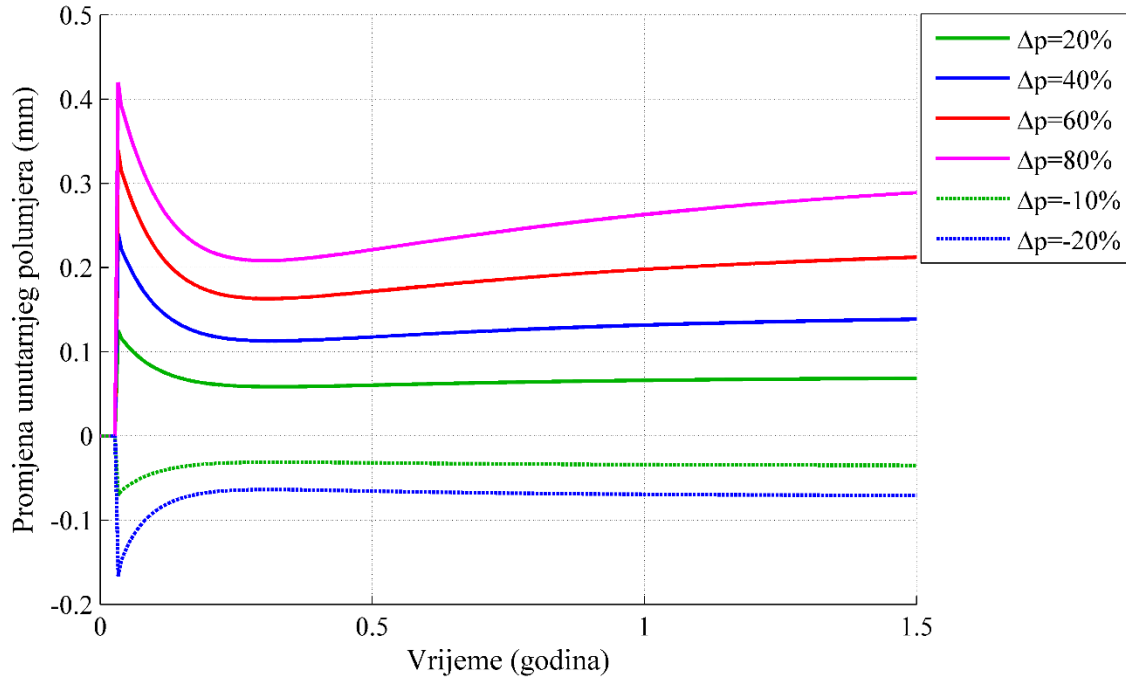
U ovom dijelu prikazano je kako različite promjene protoka krvi utječu na ponašanje stijenke aorte. Rezultati za jednoslojni i troslojni model aorte daju slične rezultate, a kako se ovdje želi pokazati utjecaj različitih promjena protoka, radi preglednosti prikazani su samo rezultati za troslojni model aorte. Iz istog razloga nisu prikazani niti rezultati semi-analitičkih metoda. Na slici 5.21. vidi se da veća promjena u protoku krvi uzrokuje veću promjenu polumjera stijenke aorte.



Slika 5.21. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte tokom vremena za različite promjene protoka krvi

5.4. Utjecaj promjene krvnog tlaka na aortu

U ovom dijelu prikazano je kako različite promjene tlaka krvi utječu na ponašanje stijenke krvi. Kao i u prethodnom potpoglavlju 5.3. prikazani su samo rezultati za troslojni model aorte. Na slici 5.22. vidi se da veći tlak uzrokuje veći prvobitni skok u promjeni polumjera te veći krajnji polumjer, što je sasvim logično. Gledano s medicinskog stajališta, povećanje tlaka od 40, 60 i 80 posto odgovara prvom, drugom i trećem stadiju hipertenzije [27].



Slika 5.22. Promjena unutarnjeg polumjera stijenke aorte tokom vremena za različite promjene tlaka krvi

5.5. Analiza aneurizme abdominalne aorte

Aneurizma abdominalne aorte karakterizirana je nejednolikom, lokalnom, razgradnjom elastina. Wilson i suradnici [28] su na membranskom modelu modelirali nastanak fuziformne aneurizme koristeći sljedeću funkciju za vremensko-prostornu razgradnju elastina:

$$Q^e(z, s) = 1 - (1 - e^{-K_e s}) f_\infty(z), \quad (5.2)$$

gdje je $f_\infty(z)$ definiran kao:

$$f_\infty(z) = 0,99 \exp \left(-0,7 \left(\frac{z - z_0}{r_h} \right)^6 \right). \quad (5.3)$$

z_0 je dužina modeliranog isječka aorte, r_h je homeostatski unutarnji polumjer.

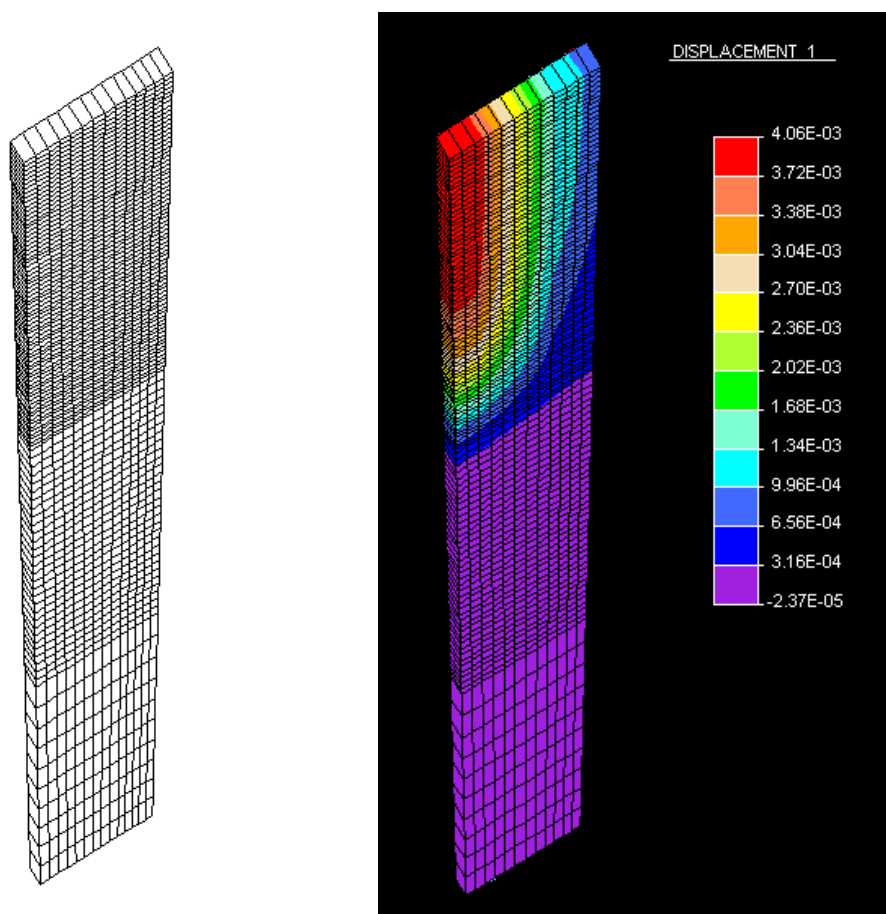
Gubitkom elastina odumiru i mišićne stanice. Programirana smrt stanica uslijed gubitka okoline (anoikis), uzeta je u obzir modifikacijom funkcije opstanka mišićnih stanica q^{SMC} (izraz (2.55)) prema [17]:

$$q^{\text{SMC}}(s - \tau) = \exp \left(- \int_{\tau}^s K^{\text{SMC}}(\tilde{\tau}) d\tilde{\tau} \right) Q^e. \quad (5.4)$$

Također, uzeto je u obzir da mišićne stanice postaju sintetičke, odnosno maksimalno aktivno naprezanje koje stanice mogu proizvesti smanjuje se s gubitkom elastina. Prema tome T_{\max} se mijenja prema izrazu navedenom u [17]:

$$T_{\max}(s) = T_{\max}(0)(0,25Q^e(s) + 0,75). \quad (5.5)$$

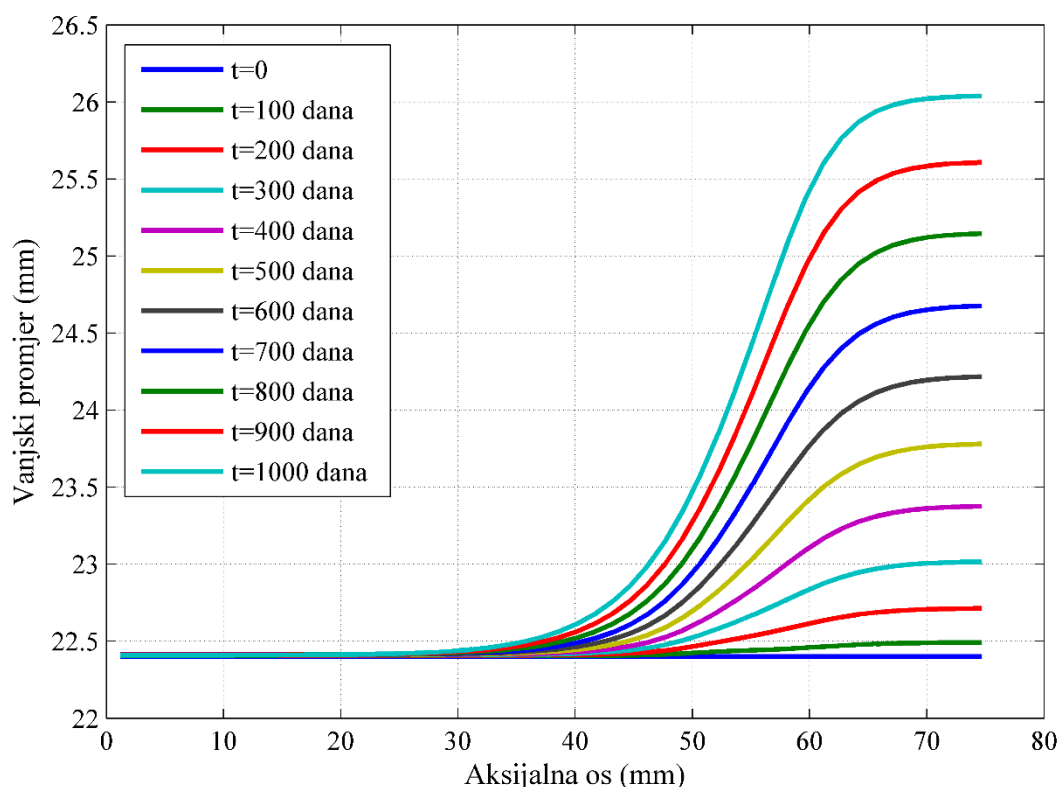
Za razliku od prethodnih modela u kojima nisu postojale aksijalne promjene te je jedan element po osi z dovoljno dobro opisivao problem, u slučaju aneurizme potrebna je gušća mreža na području veće lokalne razgradnje elastina, dok je zdravi dio aorte dovoljno daleko od aneurizme dostatno opisati većim elementima. Na lijevoj strani slike 5.23. prikazana je generirana mreža za analizu aneurizme. Kao što se vidi, podijeljena je u tri bloka različitih gustoća mreže pri čemu je najgušća mreža na mjestu najveće razgradnje elastina. Na desnoj strani slike vidi se da su najveći pomaci doista nastali na mjestu najgušće mreže tj. mjestu najveće razgradnje elastina. Analiza je rađena na jednoslojnom modelu aorte jer se troslojni model pokazao previše nestabilan.



Slika 5.23. Korištena mreža za simulaciju rasta aneurizme (lijevo) i radijalni pomaci u drugom koraku simulacije aneurizme (desno)

Kako je za nastanak aneurizme potrebno dugo vremensko razdoblje, te zbog činjenice da za ovakvu gustoću mreže izračun jednog vremenskog koraka traje znatno duže nego u prethodnim primjerima, korišten je vremenski korak od 10 dana.

Na slici 5.25. prikazani su dobiveni rezultati analize aneurizme. Vidljivo je da je došlo do lokalnog povećanja promjera aorte na gornjem dijelu modela dok je pri dnu modela ($z = 0$) promjer ostao isti. S vremenom povećanje promjera postaje sve veće i proširuje se po z osi što je vidljivo iz krivulja promjera za različite vremenske trenutke. Iz navedenih krivulja, također je moguće zaključiti da s vremenom raste brzina povećanja promjera jer se vremenska razlika između krivulja ne mijenja, a razmak se povećava. Rezultati su prikazani samo do tisućitog dana jer nakon toga, zbog nestabilnosti modela, dolazi do pucanja simulacije. Troslojni model je još nestabilniji i kod njega pucanje simulacije nastupa ranije.



Slika 5.24. Promjena vanjskog promjera aneurizme po z osi za različite vremenske trenutke

Simulacijom se uspjelo postići odmicanje od cilindrične geometrije te lokalno povećanje promjera koje je karakteristično za aneurizmu, što je bio cilj, međutim teoretski gledano to još nije aneurizma jer povećanje promjera nije dovoljno veliko. Na ovom problemu potrebno je dalje raditi kako bi se riješile nestabilnosti u simulaciji i kako bi se postiglo povećanje promjera veće od 50% koje bi odgovaralo definiciji aneurizme.

6. ZAKLJUČAK

Stijenka aorte složena je kompozitna struktura koja se može podijeliti u tri sloja, pri čemu svaki od tih slojeva ima drugačiji maseni udio i raspored strukturalno bitnih konstituenata. Karakterizira ju nelinearno, anizotropno, nekompresibilno i pseudoelastično ponašanje, uz što u svakom trenutku postoji proizvodnja novih i razgradnja postojećih strukturalno bitnih konstituenata, ovisno o mehaničkim i biokemijskim utjecajima. Uz pasivno ponašanje stijenke, prisutan je i aktivni dio mišićnih stanica, koje svojom kontrakcijom ili opuštanjem utječu na naprezanje i promjenu geometrije aorte. Numerički model rasta i restrukturiranja aorte je većinom implementiran u 1D modele koji se mogu riješiti semi-analitičkim metodama, a upotrebom konačnih elemenata teži se proširenju problema na opću 3D geometriju.

U sklopu ovog diplomskog rada u postojeći kod programskog paketa FEAP, koji opisuje pasivni dio numeričkog modela rasta i restrukturiranja aorte, dodatno je implementiran aktivni doprinos mišićnih stanica. Prije same implementacije, pomoću semi-analitičkih metoda razmotrena su i uspoređena dva različita modela aktivnog ponašanja mišićnih stanica. Provedene analize pokazale su da nema velikih razlika između dva modela, međutim odabran je drugi model jer na fizikalniji način opisuje ponašanje mišićnih stanica. Taj model uzima u obzir vremensku adaptaciju mišićnih stanica na novo izduženje što posebno dolazi do izražaja kod naglih promjena geometrije stijenke. Implementacija odabranog modela aktivnog naprezanja u programski paket FEAP detaljno je opisana u četvrtom poglavlju.

U simulacijama su korištena dva proračunska modela aorte, jedan modelira aortu kao jednoslojnu strukturu, a drugi kao realnu troslojnu strukturu. Ispitivanje konvergencije rezultata pomaka i naprezanja za različite gustoće mreže i različit vremenski korak provedeno je na jednoslojnom modelu aorte. Na temelju rezultata, odabrana je mreža s 10 konačnih elemenata te vremenski koraci od 1 i 2 dana. Za troslojni model aorte korištena je mreža s 12 konačnih elemenata.

Uspoređujući rezultate analiza prethodnog modela i modela s implementiranim aktivnim naprežanjem, može se zaključiti da aktivni doprinos mišićnih stanica ukupnom naprežanju ima značajnu ulogu koja više dolazi do izražaja kod promjene tlaka, gdje su prisutne veće promjene naprežanja. Aktivni doprinos mišićnih stanica izraženiji je kod jednoslojnog u usporedbi s troslojnim modelom. To se može objasniti jednolikom

raspodjelom mišićnih stanica po debljini stijenke kod jednoslojnog modela, za razliku od troslojnog modela kod kojeg se mišićne stanice nalaze samo u mediji. Ovakvi rezultati također naglašavaju činjenicu da raspodjela konstituenata kod kompozitnih materijala ima značajnu ulogu. Dobiveni rezultati dodatno su uspoređeni s rezultatima dobivenim preko semi-analičke metode u programskom paketu Matlab. Pokazano je odlično poklapanje rezultata iz FEAP-a i Matlaba, što je bilo očekivano jer se radi o istom numeričkom modelu samo riješenom na drugi način tj. drugom metodom.

Također, provedene su parametarske analize kojima je ispitan utjecaj brzine produkcije mase na adaptaciju aorte pri promjeni hemodinamike. Povećanje parametra K_C , odnosno povećanje utjecaja koncentracije vazokonstriktora ili vazodilatatora na funkciju promjene mase, ubrzava adaptaciju k novom ravnotežnom položaju i novi ravnotežni položaj približava početnom, homeostatskom stanju. S druge strane, povećanje parametra K_σ koji opisuje utjecaj promjene naprezanja u odnosu na homeostatsku vrijednost, ima najveći utjecaj kod naglih promjena naprezanja, dok tijekom samog procesa adaptacije ima znatno manji utjecaj od parametra K_C . Rezultati analiza utjecaja različitih promjena tlaka i protoka daju očekivane rezultate prema kojima veće promjene protoka i tlaka dovode do većih promjena konačnog polumjera.

Nejednolikom razgradnjom elastina po duljini aorte te degradacijom mišićnih stanica pokušao se simulirati nastanak fuziformne aneurizme abdominalne aorte. Uspjela se postići necilindrična geometrija te lokalno povećanje promjera karakteristično za aneurizmu, međutim teoretski gledano aneurizma nije postignuta jer maksimalno dobiveno povećanje promjera nije dovoljno veliko da bi se moglo definirati aneurizmom. Zbog nestabilnosti modela dolazilo je do pucanja simulacija nakon tri godine, što nije dovoljno dugo razdoblje da bi se razvila aneurizma. Na ovom problemu će se nastaviti raditi, pri čemu će prvi korak biti riješiti problem nestabilnosti modela i pucanja simulacija kako bi se u potpunosti mogao simulirati nastanak i razvoj fuziformne aneurizme. U daljnjoj fazi istraživanja model aorte bi se proširio uvođenjem promjena i u cirkularnom smjeru, što bi omogućilo simuliranje nastanka i razvoja sakularne aneurizme.

LITERATURA

- [1] "<http://www.pauleyheart.vcu.edu/clinical/aortic/index2.html>."
- [2] "http://www.access Excellence.org/AE/AEC/CC/heart_anatomy.php."
- [3] T. C. Gasser, R. W. Ogden, and G. A. Holzapfel, "Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations.," *J. R. Soc. Interface*, vol. 3, no. 6, pp. 15–35, Feb. 2006.
- [4] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, and R. W. Ogden, "A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models," *J. Elast.*, vol. 61, pp. 1–48, 2000.
- [5] P. Fratzl, Ed., *Collagen structure and mechanics*. Springer, 2008.
- [6] J. D. Humphrey, *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs*. Springer, 2002.
- [7] R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes, and P. Libby, *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th Edition*. Saunders, 2011.
- [8] "http://en.wikipedia.org/wiki/Abdominal_aortic_aneurysm."
- [9] L. Virag, J. S. Wilson, I. Karšaj, and J. D. Humphrey, "Međudjelovanje intraluminalnog tromba i aneurizmatične stijenske aorte," in *Zbornik radova Petog susreta Hrvatskog društva za mehaniku, I. Karšaj, T. Jarak (ur.), Donja Stubica, Hrvatska*, 2013, pp. 213–218.
- [10] V. Vindiš, "Numerički model ponašanja intraluminalnog tromba kod aneurizme abdominalne aorte pri dvoosnom opterećenju," Sveučilište u Zagrebu, 2013.
- [11] J. D. Humphrey and K. R. Rajagopal, "A constrained mixture model for growth and remodeling of soft tissues," *Math. Model. Methods Appl. Sci.*, vol. 12, no. 03, pp. 407–430, Mar. 2002.
- [12] E. K. Rodriguez, A. Hoger, and A. D. McCulloch, "Stress-dependent finite-growth in soft elastic tissues," *J. Biomech.*, vol. 27, no. 4, pp. 455–467, 1994.
- [13] A. Rachev, "A model of arterial adaptation to alterations in blood flow," *J. Elast.*, vol. 61, pp. 83–111, 2000.
- [14] L. A. Taber and D. W. Eggers, "Theoretical study of stress-modulated growth in the aorta.," *J. Theor. Biol.*, vol. 180, no. 4, pp. 343–57, Jun. 1996.
- [15] S. Baek, K. R. Rajagopal, and J. D. Humphrey, "Competition between radial expansion and thickening in the enlargement of an intracranial saccular aneurysm," *J. Elast.*, vol. 80, no. 1–3, pp. 13–31, Nov. 2005.

- [16] S. Baek, K. R. Rajagopal, and J. D. Humphrey, "A theoretical model of enlarging intracranial fusiform aneurysms," *J. Biomech. Eng.*, vol. 128, no. 1, p. 142, 2006.
- [17] A. . Valentín, J. D. Humphrey, and G. A. Holzapfel, "A multi-layered computational model of coupled elastin degradation, vasoactive dysfunction, and collagenous stiffening in aortic aging," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 39, no. 7, pp. 2027–2045, 2011.
- [18] L. Cardamone, A. Valentín, J. F. Eberth, and J. D. Humphrey, "Origin of axial prestretch and residual stress in arteries," *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 8, no. 6, pp. 431–446, 2009.
- [19] I. Karšaj, J. Sorić, and J. D. Humphrey, "A 3-D framework for arterial growth and remodeling in response to altered hemodynamics," *Int. J. Eng. Sci.*, vol. 48, no. 11, pp. 1357–1372, 2011.
- [20] I. Karšaj and J. D. Humphrey, "A multilayered wall model of arterial growth and remodeling," *Mech. Mater.*, vol. 44, pp. 110–119, Jan. 2012.
- [21] I. Alfiredić, *Uvod u tenzore i mehaniku kontinuuma*. Zagreb: Golden marketing, 2003.
- [22] "<http://understandingwilliamssyndrome.blogspot.hr/2014/02/understanding-elastin.html>."
- [23] J. P. Vande Geest, M. S. Sacks, and D. A. Vorp, "Age Dependency of the Biaxial Biomechanical Behavior of Human Abdominal Aorta," *J. Biomech. Eng.*, vol. 126, no. 6, pp. 815–822, 2004.
- [24] A. Valentín, J. D. Humphrey, and G. A. Holzapfel, "A finite element-based constrained mixture implementation for arterial growth , remodeling , and adaptation : Theory and numerical verification," *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng.*, vol. 29, no. 8, pp. 822–49, 2013.
- [25] S. Baek, a Valentín, and J. D. Humphrey, "Biochemomechanics of cerebral vasospasm and its resolution: II. Constitutive relations and model simulations.," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 35, no. 9, pp. 1498–509, Sep. 2007.
- [26] "<http://www.ce.berkeley.edu/projects/feap>."
- [27] "<https://en.wikipedia.org/wiki/Hypertension>."
- [28] J. S. Wilson, S. Baek, and J. D. Humphrey, "Importance of initial aortic properties on the evolving regional anisotropy, stiffness and wall thickness of human abdominal aortic aneurysms.," *J. R. Soc. Interface*, vol. 9, no. 74, pp. 2047–58, Sep. 2012.